

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Парацетамол/Ибупрофен Vale 10 mg/ml + 3 mg/ml инфузионен разтвор
Paracetamol/Ibuprofen Vale 10 mg/ml + 3 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 10 mg парацетамол (paracetamol) и ибупрофен като натриева сол, дихидрат (ibuprofen sodium dihydrate), съответстващ на 3 mg ибупрофен (ibuprofen).

Помощно вещество с известно действие:

35 mg натрий на 100 ml (0,35 mg/ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен разтвор, без видими частици, с рН 6,3 - 7,3 и осмолалитет 285 – 320 mOsmol/kg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200167
Разрешение №	ВГ-КА(Р), 55354
Одобрение №	22.07.2021

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Парацетамол/Ибупрофен Vale е показан за употреба при възрастни пациенти за краткосрочно симптоматично лечение на остра умерена болка, при които интравенозен път на приложение се счита за необходим от клинична гледна точка и/или когато други пътища на прилагане са невъзможни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Само за интравенозно приложение и само за краткосрочна употреба за не повече от два дни. Нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез използване на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време необходим за контролиране на симптомите (вж. точка 4.4).

Възрастни (с телесно тегло над 50 kg)

При необходимост приложете един флакон (100 ml) Парацетамол/Ибупрофен Vale като 15-минутна инфузия на всеки 6 часа. Не превишавайте общата дневна доза от четири флакона (400 ml), която се равнява на 4 000 mg (4 g) парацетамол и 1 200 mg ибупрофен.

Възрастни (с телесно тегло 50 kg или по-малко)

Дозирането при възрастни с телесно тегло 50 kg или по-малко трябва да се изчислява на базата на доза от 1,5 ml/kg телесно тегло, като се прилага под формата на 15-минутна инфузия на всеки 6 часа при необходимост. Това се равнява на максимална единична доза от 75 ml (изхвърлете останалото във флакона лекарство) и обща дневна доза от 3 000 mg (3 g) парацетамол и 900 mg ибупрофен.

Педиатрична популация

Парацетамол/Ибупрофен Vale е противопоказан при пациенти на възраст под 18 години (вж. точка 4.3).



Специални популации

Старческа възраст

Изборът на доза за пациент в старческа възраст трябва да се извърши внимателно, като обикновено се започва от долния край на дозовия диапазон. Трябва да се вземе под внимание по-голямата вероятност за: нарушение на чернодробната, бъбречна или сърдечна функция; съпътстващо заболяване или друга лекарствена терапия.

Пациентите в старческа възраст са изложени на повишен риск от сериозни последици от нежелани реакции. Ако е преценена необходимостта от нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) най-ниската ефективна доза трябва да се прилага за възможно най-кратък срок. Лечението трябва да се преразглежда на редовни интервали и да се прекрати, ако няма полза или настъпи непоносимост. Пациентът трябва да бъде проследяван редовно за стомашно-чревно кървене по време на лечение с НСПВС.

Бъбречно увреждане

Трябва да се внимава с дозирането на ибупрофен при пациенти с бъбречно увреждане. Този лекарствен продукт е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Дозирането трябва да бъде преценено индивидуално при всеки пациент. Началната доза трябва да бъде намалена при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Дозата трябва да се запази колкото е възможно по-ниска и да се използва за възможно най-краткия период от време необходим за контролиране на симптомите. Бъбречната функция трябва да се проследява (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Употребата на парацетамол в по-високи от препоръчаните дози може да доведе до хепатотоксичност и дори до чернодробна недостатъчност и смърт. При пациенти с допълнителни рискови фактори за хепатотоксичност, като хепатоцелуларна недостатъчност, хроничен алкохолизъм, хронична малнутриция (ниски резерви на глутатион в черния дроб) или дехидратация, общата дневна доза от 3 000 mg (3 g) парацетамол не трябва да се превишава.

Този лекарствен продукт е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3). Пациент със симптоми и/или признаци, които предполагат нарушена чернодробна функция, или с абнормни стойности на чернодробни показатели, трябва да бъде преценен за доказателства за развитие на по-тежка чернодробна реакция, докато е на терапия с ибупрофен и тогава Парацетамол/Ибупрофен Vale трябва да бъде спрян. Ако се развият клинични прояви и симптоми съответстващи на чернодробно заболяване или ако настъпят системни прояви (напр. еозинофилия, обрив и т.н.), Парацетамол/Ибупрофен Vale трябва да бъде спрян.

Начин на приложение

Парацетамол/Ибупрофен Vale трябва да се прилага като 15-минутна интравенозна инфузия.

За изтегляне на разтвора, използвайте игла 0,8 mm (игла с размер 21 G) и вертикално перфорирайте запушалката, в специално обозначената точка.

При пациенти с тегло под 50 kg, за които не е необходим пълен флакон (100 ml), трябва да се вземе точното количество, а останалият разтвор да се изхвърли (вж. също точка 6.6).

Както при всички инфузионни разтвори предлагани в стъклени флакони, трябва да се мониторира особено в края на инфузията независимо от пътя на въвеждане. Такова наблюдение в края на инфузията се отнася особено за инфузия през централен венозен път с цел избягване на въздушна емболия.



4.3 Противопоказания

Този продукт е противопоказан за употреба:

- при пациенти с известна свръхчувствителност към парацетамол, ибупрофен, други НСПВС или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас IV);
- при пациенти с активен алкохолизъм, тъй като хроничният прекомерен прием на алкохол може да предразположи пациентите към хепатотоксичност (поради компонента парацетамол);
- при пациенти, които са имали астма, уртикария или реакции от алергичен тип след прием на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС;
- при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, които са свързани с предхождаща терапия с НСПВС;
- при пациент с активна, повтаряща се пептична улцерация или кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказана улцерация или кървене) или с анамнестични данни за такива;
- при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност или тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4);
- при пациенти с мозъчносъдово или друго активно кървене;
- при пациенти с нарушения на кръвосъсирването и състояния, включващи повишена склонност към кървене;
- при пациенти с тежка дехидратация (причинена от повръщане, диария или недостатъчен прием на течности);
- по време на третия триместър на бременността (вж. точка 4.6);
- при пациенти на възраст под 18 години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез използване на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за контролиране на симптомите. Това лекарство е предвидено за краткосрочна употреба и не се препоръчва за употреба след 3 дни.

Употребата на Парацетамол/Ибупрофен Vale едновременно с НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да бъде избягвана.

С цел избягване на риска от предозиране,

- уверете се, че другите лекарствени продукти не съдържат парацетамол,
- спазвайте максималните препоръчителни дози (вж. точка 4.2).

Сърдечносъдови тромботични събития

Клиничните проучвания показват, че употребата на ибупрофен, особено във висока доза (2 400 mg/ден), може да е свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (напр. инфаркт на миокарда или инсулт). Като цяло епидемиологичните изследвания не предполагат, че ниската доза ибупрофен (напр. 1 200 mg/ден) е свързана с повишен риск от артериални тромботични събития.

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-III), установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчносъдово заболяване трябва да бъдат лекувани с ибупрофен само след внимателна преценка, а високи дози (2 400 mg/ден) трябва да се избягват.

Трябва да се извършва внимателна преценка и преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечносъдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет и пушене), особено ако са необходими високи дози ибупрофен (2 400 mg/ден).



Чернодробно увреждане

Употребата на парацетамол в по-високи от препоръчителните дози може да доведе до хепатотоксичност и дори до чернодробна недостатъчност и смърт. Пациенти с увредена чернодробна функция или анамнеза за чернодробно заболяване, както и тези, които са на дългосрочно лечение с ибупрофен или лечение с парацетамол, трябва също така да бъдат подложени на мониториране на чернодробната функция на редовни интервали, тъй като за ибупрофен е докладвано, че притежава лек и преходен ефект върху чернодробните ензими. Намаление на дозата се препоръчва при пациенти, показващи признаци на влошена чернодробна функция. Лечението трябва да бъде прекратено при тези пациенти, които развият тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Има съобщения, макар и редки, за тежки чернодробни реакции, включително жълтеница и случаи на фатален хепатит при ибупрофен, както и при други НСПВС. Ако абнормните чернодробни показатели персистират или покажат влошаване, ако се развият клинични признаци и симптоми, съответстващи на чернодробно заболяване, или ако настъпят системни прояви (напр. еозинофилия, обрив и т.н.) ибупрофен трябва да бъде спрял. И за двете активни вещества, особено за парацетамол, има съобщения, че причиняват хепатотоксичност и дори чернодробна недостатъчност.

Бъбречно увреждане

Парацетамол може да бъде използван при пациенти с хронично бъбречно заболяване без корекция на дозата. Има минимален риск от токсичност свързана с парацетамол при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност. При все това обаче за ибупрофен компонента на този продукт, трябва да се внимава, когато се започва лечение с него при пациенти с дехидратация. Двата основни метаболита на ибупрофен се екскретират главно с урината и увреждане на бъбречната функция може да доведе до тяхното натрупване. Значимостта на това не е известна. За НСПВС има съобщения, че причиняват нефротоксичност в различни форми: интерстициален нефрит, нефритен синдром и бъбречна недостатъчност. Бъбречното увреждане в резултат от употреба на ибупрофен обикновено е обратимо. При пациенти с бъбречно, сърдечно или чернодробно увреждане, тези, които приемат диуретици и АСЕ инхибитори, както и при пациенти в старческа възраст, се изисква внимание, тъй като употребата на НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция. При тези пациенти дозата трябва да се задържи, колкото е възможно по-ниска, а бъбречната функция трябва да се мониторира. Лечението трябва да се прекрати при онези пациенти, които развият тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Комбинирана употреба на АСЕ инхибитори или ангиотензин-рецепторни антагонисти, противовъзпалителни лекарства и тиазидни диуретици

Употребата на АСЕ инхибиторно лекарство (АСЕ инхибитор или ангиотензин-рецепторен антагонист), противовъзпалително лекарство (НСПВС или COX-2 инхибитор) и тиазиден диуретик по едно и също време увеличава риска от бъбречно увреждане. Това включва употребата на продукти, представляващи фиксирана комбинация, съдържащи повече от един клас лекарства. Комбинираната употреба на тези лекарства трябва да бъде съпроводена от често изследване на серумния креатинин, особено при започване на приложението на комбинацията. Комбинацията от лекарства от тези три класа трябва да се използва с повишено внимание особено при пациенти в старческа възраст или такива със съществувало по-рано бъбречно увреждане.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо намаляване на препоръчаната доза. Въпреки това ибупрофен не трябва да се приема от пациенти на възраст над 65 години без вземане предвид на съпътстващи заболявания или едновременно прилагани лекарства, поради повишения риск от нежелани реакции, особено сърдечна недостатъчност, стомашно-чревна улцерация и бъбречно увреждане.



Хематологични ефекти

Има редки съобщения за кръвни дискразии. Пациенти на дългосрочно лечение с ибупрофен трябва да бъдат подложени на редовно хематологично проследяване.

Анафилактични реакции

Като стандартна практика по време на интравенозна инфузия се препоръчва мониториране на пациента отблизо, особено в началото на инфузията за установяване на всякаква анафилактична реакция, причинена от активното вещество или помощните вещества.

Много рядко се наблюдават тежки, остра реакции на свръхчувствителност (напр. анафилактичен шок). При първите признаци на реакция на свръхчувствителност след приложение на Парацетамол/Ибупрофен Vale, лечението трябва да бъде спряно и да се започне симптоматично лечение. Специализираният персонал трябва да предприеме мерки, изисквани от медицинска гледна точка в съответствие със симптомите.

Нарушение на функцията на коагулация

Подобно на други НСПВС, ибупрофен може да инхибира тромбоцитната агрегация. Има данни, че ибупрофен удължава времето на кръвене (макар и в нормалния обхват) при здрави лица. Тъй като този ефект на удължаване на кръвенето може да бъде прекалено дълъг при пациенти със съпътстващи нарушения на хемостазата, продукти съдържащи ибупрофен, трябва да бъдат използвани с внимание при лица с вродени нарушения на коагулацията и такива на антикоагулантна терапия. Пациенти с коагулационни нарушения или тези, подложени на операция, трябва да бъдат мониторирани. Специална медицинска бдителност се изисква, когато лекарството се прилага при пациенти, непосредствено след като са претърпели голяма операция.

Стомашно-чревни събития

Във всеки момент от лечението, със или без предупредителни симптоми или предхождаща анамнеза за сериозни стомашно-чревни събития, при приложение на всички НСПВС, има съобщения за стомашно-чревно кървене, улцерация или перфорация, които могат да бъдат фатални.

Рискът от стомашно-чревно кървене, улцерация или перфорация е по-висок с увеличаване на дозите на НСПВС при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3) и при пациенти в старческа възраст. Тези пациенти трябва да започнат лечение с най-ниската възможна доза.

Комбинирана терапия със защитни средства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа) трябва да бъде обсъдена за тези пациенти, а също за пациенти, които изискват съпътстваща ниска доза ацетилсалицилова киселина или други лекарствени продукти, за които има вероятност да увеличават риска за стомашно-чревния тракт (вж. по-долу и точка 4.5). Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено когато са в старческа възраст, трябва да съобщават всички необичайни коремни симптоми (особено стомашно-чревно кървене) най-вече в началните етапи на лечението.

Необходимо е внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които могат да увеличат риска от улцерация или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или антиагреганти като ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5).

Поради компонента ибупрофен, Парацетамол/Ибупрофен Vale трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Crohn), както и при пациенти с порфирия.

Лицата в старческа възраст имат повишена честота на нежелани реакции към НСПВС, особено стомашно-чревно кървене и перфорация, която може да бъде фатална (вж. точка 4.2).



Този лекарствен продукт трябва да бъде спрян, ако има данни за стомашно-чревно кървене или улцерация.

Хипертония

НСПВС могат да доведат до начало на нова хипертония или влошаване на съществувала по-рано такава, като при пациенти приемащи антихипертензивни лекарства с НСПВС може да настъпи влошаване на антихипертензивното повлияване. Необходимо е внимание, когато се предписват НСПВС на пациенти с хипертония. Артериалното налягане трябва да се мониторира отблизо при започване на лечението с НСПВС, а и след това на редовни интервали.

Сърдечна недостатъчност

Има наблюдения за задържане на течности и оток при някои пациенти, приемащи НСПВС, ето защо се препоръчва внимание при пациенти с налично вече задържане на течности или сърдечна недостатъчност.

Тежки кожни реакции

НСПВС много рядко могат да причинят сериозни кожни нежелани събития като ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза и синдром на Stevens-Johnson, които могат да бъдат фатални и да настъпят неочаквано. Има съобщения за остра генерализирана екзантематозна пустулоза във връзка с продукти, съдържащи ибупрофен. Пациентите изглежда са в най-висок риск от такива реакции рано в хода на лечението, като началото на реакцията настъпва в повечето случаи в рамките на първия месец от лечението.

Пациентите трябва да бъдат предупредени относно признаците и симптомите на сериозни кожни реакции, както и да се консултират с лекаря си при първата поява на кожен обрив или какъвто и да било друг признак на свръхчувствителност.

По изключение варицелата може да причини сериозни усложнения на инфекции по кожата и меките тъкани. До този момент не може да се изключи допринасящата роля на НСПВС за влошаването на тези инфекции. Ето защо се съветва избягване на употребата на Парацетамол/Ибупрофен Vale в случай на варицела.

Съществуваща астма

Лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен, не трябва да се прилагат на пациенти с астма с чувствителност към ацетилсалицилова киселина и трябва да се употребяват с внимание при съществувала по-рано астма.

Офталмологични ефекти

Има наблюдения за офталмологични нежелани реакции при употреба на НСПВС; съответно пациенти, които развият зрителни нарушения по време на лечение с лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен, трябва да бъдат прегледани от очен лекар.

Асептичен менингит

Асептичен менингит се съобщава рядко за продукти, съдържащи ибупрофен, по-често при пациенти със системен лупус еритематозус или други заболявания на съединителната тъкан.

Потенциално повлияване върху лабораторни изследвания

При използването на съвременните аналитични системи, парацетамол не повлиява лабораторните показатели. Въпреки това, има определени методи, при които възможността за повлияване върху лабораторните изследвания съществува, както това е описано по-долу:

Тестове на урина

Парацетамол в терапевтични дози може да повлияе на определянето на 5-хидроксииндолацетната киселина (5HIAA), причинявайки фалшиво положителни резултати. Фалшивото определяне може да бъде елиминирано посредством избягване поглъщането на парацетамол няколко часа преди и по време на събирането на уринната проба.



Маскиране на симптоми на подлежащи инфекции

Парацетамол/Ибупрофен Vale е в състояние да маскира симптоми на инфекция, което може да доведе до забавено започване на подходящо лечение и следователно да влоши изхода от инфекцията. Това е наблюдавано при бактериална пневмония придобита в обществото и бактериални усложнения на варицела. Когато Парацетамол/Ибупрофен Vale се прилага за повишена температура или облекчаване на болка във връзка с инфекция е желателно мониториране на инфекцията. При неболнични условия, в случай че симптомите персистират или се влошат, пациентът трябва да се консултира с лекар.

Продължителна употреба на аналгетици

При продължителна употреба на аналгетици може да настъпи главоболие, което не трябва да се лекува чрез увеличаване на дозата на лекарствения продукт.

Специални предпазни мерки

Има някои доказателства, че лекарствата, които инхибират синтеза на циклооксигеназа/простагландин, могат да причинят увреждане на фертилитета при жени чрез въздействие върху овулацията. Този процес е обратим при спиране на лекарството.

Ибупрофен трябва да се използва само след стриктна преценка на съотношението полза/риск при пациенти с вродено нарушение на метаболизма на порфирин (напр. остра интермитентна порфирия).

Нежеланите реакции, свързани с активното вещество (особено такива, които се отнасят до стомашно-чревния тракт или централната нервна система), могат да зачестят при едновременна консумация на алкохол и употреба на НСПВС.

Внимание се изисква при пациенти с определени състояния, които могат съответно да се влошат:

- При пациенти, които проявяват алергични реакции към други вещества, поради повишен риск от поява на реакции на свръхчувствителност при тях при използване на този лекарствен продукт.
- При пациенти, които страдат от сенна хрема, назални полипи или хронични обструктивни дихателни нарушения, тъй като за тях съществува повишен риск от настъпване на алергична реакция. Те могат да се проявят като астматични пристъпи (т.нар. аналгетична астма), оток на Quincke или уртикария (алергичен обрив).

Този лекарствен продукт съдържа 35,06 mg натрий на флакон от 100 ml, които са еквивалентни на 1,75% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Този лекарствен продукт не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, салицилати или с други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) освен по предписание на лекар.

Ибупрофен:

Както при други продукти, съдържащи ибупрофен, следните комбинации с Парацетамол/Ибупрофен Vale трябва да се избягват:

- **Групата на дикумарол:** НСПВС могат да засилят действието на антикоагуланти като варфарин. Експериментални проучвания показват, че ибупрофен подсилва ефекта на варфарин върху времето на кръвене. НСПВС и групата на дикумарол се метаболизират от един и същ ензим – CYP2C9.
- **Антитромботични агенти:** НСПВС не трябва да се комбинират с антитромботични агенти като тиклопидин поради адитивното инхибиране на функцията на тромбоцитите (вж. по-долу).
- **Метотрексат:** НСПВС инхибират тубуларната секреция на метотрексат и като резултат може също да настъпи известно метаболитно взаимодействие с намален



клирънс на метотрексат. Рискът от потенциално взаимодействие между НСПВС и метотрексат трябва също да се вземе предвид във връзка с лечение с ниски дози на метотрексат, особено при пациенти с бъбречно увреждане. Когато се прилага комбинирано лечение, бъбречната функция трябва да се мониторира. Трябва да се внимава в случаите, когато НСПВС и метотрексат се дават в рамките на 24 часа, тъй като плазмените нива на метотрексат могат да се увеличат, което да доведе до повишена токсичност. Съответно при лечение с високи дози метотрексат, лекарят трябва винаги да избягва предписване на НСПВС.

- *Ацетилсалицилова киселина:* Едновременното приложение на ибупрофен и ацетилсалицилова киселина не се препоръчва най-общо поради потенциала от увеличение на нежеланите реакции. Експериментални данни показват, че при едновременен прием ибупрофен може конкурентно да инхибира ефекта на ниска доза ацетилсалицилова киселина върху агрегацията на тромбоцити. Въпреки че има неясноти относно екстраполирането на тези данни към клиничната ситуация, не може да се изключи възможността редовната дългосрочна употреба на ибупрофен да намалява кардиопротективния ефект на ниска доза ацетилсалицилова киселина. Не се очаква клинично значим ефект при инцидентна употреба на ибупрофен (вж. точка 5.1).
- *Литий:* Ибупрофен намалява бъбречния клирънс на литий, в резултат на което серумното ниво на лития може да се повиши. Комбинацията трябва да се избягва, освен при често контролиране на количеството на серумния литий и възможно намаляване дозата на лития.
- *Сърдечни гликозиди:* НСПВС могат да влошат състоянието на сърдечна недостатъчност, да намалят скоростта на гломерулната филтрация и да повишат плазмените нива на сърдечните гликозиди (напр. дигоксин).
- *Мифепристон:* Намаление на ефикасността на лекарствения продукт може теоретично да настъпи вследствие на антипростагландиновите свойства на нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) включително ацетилсалициловата киселина. Има ограничени данни, които допускат, че едновременното приложение на НСПВС в деня на приложение на простагландин не оказва неблагоприятно въздействие върху ефектите на мифепристон или простагландин върху съзряването на шийката или контрактилитета на матката, и не редуцира клиничната ефикасност при медицинско прекъсване на бременността.
- *АСЕ инхибитори и ангиотензин-II-рецепторни антагонисти:* Има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима, при пациенти с бъбречно увреждане (напр. дехидратирани пациенти и/или пациенти в старческа възраст), когато лечението с АСЕ инхибитори или ангиотензин-II-рецепторни антагонисти се прилага едновременно с НСПВС и лекарства селективни инхибитори на циклооксигеназа-2. Поради тази причина комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно увреждане и особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се предвиди контролиране на бъбречната функция след започване на комбинирано лечение и на равни интервали в хода му (вж. точка 4.4).
- *Бета-блокери:* НСПВС противодействат на антихипертензивния ефект на лекарствата блокиращи бета-адренорецепторите.
- *Сулфанилурейни лекарства:* Има редки съобщения за хипогликемия при пациенти лекувани със сулфанилурейни лекарства при прием на ибупрофен.
- *Зидовудин:* Има доказателства за повишен риск от хемартрози и хематом при HIV-позитивни хемофилици, получаващи съвместно лечение със зидовудин и ибупрофен.
- *Хинолонови антибиотици:* Данни от изследвания върху животни показват, че НСПВС са в състояние да повишат риска от конвулсии, свързан с хинолонови антибиотици. Пациенти, приемащи НСПВС и хинолони може да са изложени на повишен риск от поява на конвулсии.
- *Тиазиди, тиазид-свързани лекарства и бримкови диуретици:* НСПВС могат да противодействат на диуретичното действие на фуросемид и буметанид, вероятно чрез инхибиране синтеза на простагландин. Те могат също да противодействат на антихипертензивния ефект на тиазидите.



- *Калий-съхраняващи диуретици:* Едновременната употреба може да доведе до хиперкалиемия.
- *Аминогликозиди:* НСПВС могат да намалят екскрецията на аминогликозиди.
- *Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs):* Както те, така и НСПВС водят до повишен риск от кървене, напр. от стомашно-чревния тракт. Този риск е повишен при комбинирана терапия. Възможно е механизмът да е свързан с понижено захващане на серотонин в тромбоцитите (вж. точка 4.4).
- *Циклоспорин:* Смята се, че едновременното приложение на НСПВС и циклоспорин повишава риска от нефротоксичност поради понижения синтез на простаглицин в бъбрека. Съответно в случай на комбинирана терапия, бъбречната функция трябва да бъде проследявана отблизо.
- *Каптоприл:* Експериментални проучвания показват, че ибупрофен противодейства на ефекта на каптоприл върху екскрецията на натрий.
- *Такролимус:* Смята се, че едновременното приложение на НСПВС и такролимус повишава риска от нефротоксичност поради понижения синтез на простаглицин в бъбрека. Съответно, в случай на комбинирана терапия, бъбречната функция трябва да бъде проследявана отблизо.
- *Кортикостероиди:* Едновременното лечение поражда повишен риск от стомашно-чревни улцерации или кървене.
- *Инхибитори на CYP2C9:* Едновременното приложение на ибупрофен с инхибитори на CYP2C9 може да повиши експозицията на ибупрофен (CYP2C9 субстрат). Едно проучване с вориконазол и флуконазол (CYP2C9 инхибитори) е показало повишена експозиция на S(+)-ибупрофен с приблизително 80 до 100%. Трябва да се обмисли намаляне на дозата на ибупрофен, когато силни инхибитори на CYP2C9 се прилагат едновременно с него, особено когато ибупрофен във високи дози се прилага с вориконазол или с флуконазол.
- *Фенитоин:* Плазмените нива на фенитоин могат да бъдат повишени при съпътстващо лечение с ибупрофен и следователно рискът от токсичност може да се увеличи.
- *Пробенецид и сулфинпиразон:* Лекарствени продукти, които съдържат пробенецид или сулфинпиразон, могат да забавят екскрецията на ибупрофен.
- *Билкови екстракти:* Ginkgo biloba може да увеличи риска от кървене с НСПВС.

Парацетамол:

- Пробенецид инхибира свързването на парацетамол към глюкуронова киселина, като така води до двукратно намаляване на клирънса на парацетамол. При пациенти приемащи едновременно пробенецид, дозата на парацетамол трябва да бъде намалена.
- При фармакокинетични проучвания за ензим-индуциращи лекарства, като определени антиепилептици (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) е установено, че понижават площта под кривата на парацетамол до приблизително 60%. Други субстанции с ензим-индуциращи свойства (т.е. рифампицин, билката жълт кантарион) могат също да понижат концентрациите на парацетамол. Освен това рискът от увреждане на черния дроб по време на лечение с максималната препоръчителна доза парацетамол вероятно е по-висок при пациенти, които приемат ензим-индуциращи лекарства.
- Зидовудин може да повлияе метаболизма на парацетамол и обратно, като така може да се увеличи токсичността и на двете.
- Антикоагуланти (варфарин) – може да е необходимо намаляне на дозата, ако парацетамол и антикоагулантите се приемат за продължителен период от време.
- Има съобщения за тежка хепатотоксичност при терапевтични дози или умерени предозирання с парацетамол при пациенти приемащи изониазид самостоятелно или с други лекарства против туберкулоза.
- Парацетамол може да повлияе фармакокинетиката на хлорамфеникол. Мониторингът на плазмените нива на хлорамфеникол се препоръчва, ако се комбинира инжекционно приложение на парацетамол с хлорамфеникол.
- Етиловият алкохол потенцира токсичността на парацетамол, вероятно чрез индукция на образуването от черния дроб на хепатотоксични продукти производни на парацетамол.



Ефекти върху лабораторни изследвания

Приемът на парацетамол може да повлияе на резултати от тестове за количества на пикочна киселина с използване на фосфотунгстична киселина и резултати от тестове на кръвна захар с използване на глюкозна оксидаза-пероксидаза.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма опит от употребата на този лекарствен продукт при хора по време на бременност, тъй като компонентът ибупрофен в Парацетамол/Ибупрофен Vale е противопоказан по време на третия триместър от бременността (вж. по-долу).

За ибупрофен

Инхибирането на простагландиновия синтез може да повлияе неблагоприятно на бременността и/или на развитието на ембриона/плода. Данни от епидемиологични проучвания показват повишен риск от аборт, сърдечна малформация и гастросхизис (вроден дефект на предната коремна стена, през който излизат коремни органи) след употреба на инхибитор на простагландиновия синтез в ранната бременност. Абсолютният риск за сърдечносъдова малформация е повишен с по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Смята се, че рискът се увеличава с дозата и продължителността на лечението. При изследвания върху животни приложението на инхибитор на простагландиновия синтез е показано като причина за повишена пре- и постимплантационна загуба и смъртност на ембриона или плода. Освен това повишена честота на различни малформации, включително сърдечносъдови, са съобщени при животни, на които е даден инхибитор на простагландиновия синтез по време на периода на органогенеза. По време на първия и втория триместър на бременността, ибупрофен не трябва да се дава освен ако не е категорично необходимо. Ако ибупрофен се употребява от жена, която се опитва да зачене или по време на първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се задържи колкото може по-ниска, а продължителността на лечението да е възможно най-кратка.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да изложат плода на:

- сърдечнобелодробна токсичност (с преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидрамниоза;

могат да изложат майката и новороденото в края на бременността на:

- възможно удължаване на времето на кървене и антиагрегиращ ефект, който може да настъпи дори при много ниски дози;
- потискане на маточните контракции, водещо до забавена или удължена родилна дейност.

Следователно употребата на Парацетамол/Ибупрофен Vale е противопоказана през третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

За парацетамол

Голям обем данни от бременни жени, употребяващи парацетамол показват, че той не предизвиква нито малформации, нито фето/неонатална токсичност. Резултатите от епидемиологичните проучвания върху развитието на нервната система при деца изложени на парацетамол *in utero* не са убедителни. Ако е необходимо от клинична гледна точка, парацетамол може да бъде употребяван по време на бременността, но той трябва да се употребява при най-ниската ефективна доза за възможно най-кратко време и с възможно най-ниска честота.



Кърмене

Парацетамол се екскретира в кърмата, но количеството не е клинично значимо и въз основа на наличните публикувани данни кърменето не е противопоказано, докато препоръчаната доза не се надвиши.

Ибупрофен и неговите метаболити могат да преминат в много малки количества в кърмата. Рискът от повлияване на кърмачето изглежда малко вероятен при краткосрочно лечение с терапевтични дози.

Във връзка с по-горе изложените данни, не е необходимо да се прекъсва кърменето за краткосрочно лечение с препоръчителна доза от този лекарствен продукт.

Фертилитет

Употребата на лекарствения продукт може да наруши женския фертилитет и не се препоръчва при жени, които се опитват да заченат. При жени, които имат трудности при забременяване или се подлагат на изследване за безплодие, трябва да се обмисли спиране на употребата на продукта.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежелани реакции като замайване, сънливост, умора и зрителни нарушения са възможни след прием на НСПВС. Пациентите не трябва да шофират или работят с машини ако имат такива оплаквания.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клинични проучвания с Парацетамол/Ибупрофен Vale и филмирани таблетки парацетамол 500 mg/ибупрофен 150 mg не са показали никакви други нежелани реакции, различни от тези, свързани със самостоятелното приложение на парацетамол или ибупрофен.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по MedDRA системо-органични класове и абсолютна честота:

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).

Инфекции и инфестации	Много редки: Има описания за обостряне на възпаления свързани с инфекции (напр. развитие на некротизиращ фасциит), съвпадащо с употребата на НСПВС.
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести: Понижение на хемоглобина и хематокрита. Въпреки че причинно-следствена връзка не е установена, епизоди на кръвене (напр. кръвотечение от носа, менорагия) са били съобщени по време на терапия с лекарството. Много редки: Има съобщения за нарушения на хемопоезата (агранулоцитоза, анемия, апластична анемия, хемолитична анемия, левкопения, неутропения, панцитопения и тромбоцитопения със или без пурпура) след употреба на ибупрофен, но те не са имали непременно причинно-следствена връзка с лекарството.
Нарушения на имунната система	Много редки: Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително кожен обрив и кръстосана чувствителност към симпатикомиметици. Нечести: Има съобщения за други алергични реакции, но причинно-следствена връзка не е установена: серумна болест, синдром на лупус еритематозус, васкулит на Henoch-Schönlein, ангиоедем.
Нарушения на	Много редки: В случай на метаболитна ацидоза причинно-



метаболизма и храненето	следствената връзка не е ясна, тъй като се поглъща повече от едно лекарство. Случаят на метаболитна ацидоза е след поглъщане на 75 g парацетамол, 1,95 g ацетилсалицилова киселина и малко количество течен домакински почистващ препарат. Пациентът също е имал анамнеза за гърчове, които според съобщеното от авторите може да са допринесли за повишено ниво на лактат, което е показателно за метаболитна ацидоза. Метаболитните нежелани реакции включват хипокалиемия. Има съобщения за метаболитни нежелани реакции, включително метаболитна ацидоза, като следствие от сериозно предозиране на парацетамол. Нечести: Гинекомастия, хипогликемична реакция.
Нарушения на нервната система	Чести: Замайване, главоболие, нервност. Нечести: Депресия, безсъние, обърканост, емоционална лабилност, сомнолентност, асептичен менингит с повишена температура и кома. Редки: Парестезия, халюцинации, абнормни сънища. Много редки: Парадоксална стимулация, оптичен неврит, психомоторно увреждане, екстрапирамидни ефекти, тремор и конвулсии.
Нарушения на очите	Нечести: Има случаи на амблиопия (замъглено и/или отслабено зрение, скотоми и/или промени в цветното зрение), но обикновено е обратимо състояние след спиране на лечението. Който и да е пациент с очни оплаквания трябва да премине на офталмологичен преглед, който включва централните зрителни полета.
Нарушения на ухото и лабиринта	Много редки: Вертиго Чести: Тинитус (за лекарства съдържащи ибупрофен).
Сърдечни нарушения	Чести: Оток, задържане на течности; задържането на течности се повлиява бързо при спиране на лекарството. Много редки: Има съобщения за палпитации; тахикардия; аритмия и други нарушения на сърдечния ритъм. Хипертония и сърдечна недостатъчност са били съобщени при лечение с НСПВС.
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести: Сгъстени секрети от респираторния тракт. При деца подложени на тонзилектомия има съобщения за свиркащо дишане. Съобщава се и за хипоксемия. Много редки: Дихателна реактивност, включително: астма, обостряне на астма, бронхоспазм и диспнея.
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Коремна болка, диария, диспепсия, гадене, стомашен дискомфорт и повръщане, метеоризъм, запек, лека стомашно-чревна загуба на кръв, която може да предизвика анемия в изключителни случаи. Нечести: Пептична/гастроинтестинална язва, перфорация или стомашно-чревен кръвоизлив със симптоми на мелена и хематемеза, понякога фатални, особено при пациенти в старческа възраст. Улцерозен стоматит и обостряне на улцерозен колит и болест на Crohn са били съобщени след приложение. По-рядко има наблюдения за гастрит и съобщения за панкреатит. Съобщава се за киселинна пептична болест. Много редки: Езофагит, образуване на интестинални подобни на диафрагма стриктури.
Хепатобилиарни нарушения	Много редки: Чернодробно увреждане, особено по време на дългосрочно лечение, чернодробна недостатъчност. Нарушена чернодробна функция, хепатит и жълтеница. Предозиране на парацетамол може да предизвика остра чернодробна



	недостатъчност, чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза и увреждане на черния дроб.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Обрив (включително макулопапулозен тип), сърбеж. Много редки: Алоpecia. Хиперхидроза, пурпура и фоточувствителност. Ексфолиативни дерматози. Булзни реакции включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Има съобщения за много редки случаи на сериозни кожни реакции. В изключителни случаи по време на инфекция от варицела могат да настъпят тежки кожни инфекции и усложнения на меките тъкани. Неизвестни: Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP).
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести: Задържане на урина. Редки: Увреждане на бъбречна тъкан (папиларна некроза), особено при дългосрочно лечение. Много редки: Нефротоксичност в различни форми, включително интерстициален нефрит, нефротичен синдром и остра и хронична бъбречна недостатъчност. Нежелани реакции при бъбреците най-често се наблюдават след предозиране, след хронична злоупотреба (често с множество аналгетици) или в комбинация със свързана с парацетамол хепатотоксичност. Остра тубулна некроза обикновено настъпва заедно с чернодробна недостатъчност, но се наблюдава и като изолирана находка в редки случаи. Възможно увеличаване на риска от бъбречно-клетъчен карцином е свързано също с хроничната употреба на парацетамол. Едно проучване тип случай-контрол на пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване предполага, че дългосрочната употреба на парацетамол може значително да увеличи риска от бъбречно заболяване в краен стадий, особено при пациенти, приемащи повече от 1 000 mg дневно.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести: Пирексия. Много редки: Умора и неразположение.
Наранявания, отравяния и усложнения възникнали в резултат на интервенции	Нечести: Има съобщения за следоперативен кръвоизлив след тонзилектомия.
Изследвания	Чести: Повишена аланин аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза и абнормни резултати от тестове на чернодробната функция след употреба на парацетамол. Повишени креатинин и урея в кръвта. Нечести: Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, понижен хемоглобин и повишен брой тромбоцити. Редки: Повишени концентрации на пикочна киселина в кръвта.

Клинични проучвания предполагат, че употребата на ибупрофен, особено във висока доза (2 400 mg/ден), може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (напр. миокарден инфаркт или инсулт) (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството/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 на:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Парацетамол

Чернодробно увреждане и дори недостатъчност могат да настъпят след предозиране с парацетамол. Симптомите на предозиране с парацетамол в първите 24 часа са бледост, гадене, повръщане, анорексия и коремна болка. Чернодробното увреждане може да стане видимо 12 до 48 часа след поглъщане. Могат да настъпят отклонения на глюкозния метаболизъм и метаболитна ацидоза. При тежко отравяне, чернодробната недостатъчност може да доведе до енцефалопатия, кома и смърт. Остра бъбречна недостатъчност с остра тубулна некроза може да се развие в отсъствие на тежко чернодробно увреждане. Има съобщения за сърдечни аритмии. Чернодробно увреждане е възможно при възрастни, които са приели 10 g или повече парацетамол поради прекомерните количества токсичен метаболит.

Ибупрофен

Симптомите включват гадене, коремна болка и повръщане, замайване, конвулсия и рядко загуба на съзнание. Клиничните белези на предозиране с ибупрофен, които могат да последват, са депресия на централната нервна система и дихателната система.

Метаболитна ацидоза може да настъпи при сериозно отравяне.

Лечение

Парацетамол

Незабавното лечение е от основно значение при лечение на предозирането с парацетамол, дори когато няма явни симптоми, поради рисковете от чернодробно увреждане, което се проявява след няколко часа или дори със забавяне от дни. Препоръчват се незабавни медицински грижи при всеки пациент, който е погълнал 7,5 g или повече парацетамол в предходните 4 часа. Трябва да се обмисли стомашен лаваж. Трябва да се започне колкото е възможно по-скоро специфична терапия за обръщане на хода на чернодробното увреждане с антидот като ацетилцистеин (интравенозно) или метионин (перорално).

Ацетилцистеин е най-ефективен, когато се прилага по време на първите 8 часа след поглъщане на предозирането и ефектът намалява прогресивно между 8-ия и 16-ия час. Преди се е смятало, че започването на лечение след 15-ия час след предозиране не е от полза и е възможно да влоши риска от чернодробна енцефалопатия. Въпреки това, вече е доказано, че късното приложение е безвредно и изследванията на пациенти лекувани до 36 часа след поглъщането показват, че благоприятни резултати могат да бъдат получени след 15-ия час. Освен това интравенозното приложение на ацетилцистеин при пациенти, които вече са развили фулминантна чернодробна недостатъчност, показва намаляване на заболяемостта и смъртността.

Начална доза от 150 mg/kg ацетилцистеин в 200 ml 5% глюкоза се прилага интравенозно в продължение на 15 минути, последвано от интравенозна инфузия на 50 mg/kg в 500 ml 5% глюкоза в продължение на 4 часа и след това 100 mg/kg в 1 l 5% глюкоза в продължение на 16 часа. Обемът на интравенозните течности трябва да бъде модифициран за деца.

Метионин се прилага перорално като 2,5 g на всеки 4 часа, до 10 g. Лечението с метионин трябва да се започне в рамките на 10 часа след поглъщането на парацетамол; в противен случай то ще бъде неефективно и може да влоши увреждането на черния дроб.



Доказателствата за сериозни симптоми могат да станат забележими до 4 или 5 дни след предозирането и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за продължителен период от време.

Ибупрофен

Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо, като то включва поддържане проходимостта на дихателните пътища и мониториране на сърдечните и жизнени показатели до стабилизиране на пациента. Стомашният лаваж се препоръчва само в рамките на 60 минути след поглъщане на животозастрашаваща доза. Тъй като лекарството е киселинно и се екскретира с урината, то теоретично е полезно да се прилагат алкални вещества и да се индуцира диуреза. В допълнение към поддържащите мерки, използването на перорален активен въглен може да е полезно за намаляване на абсорбцията и реабсорбцията на таблетките ибупрофен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други аналгетици и антипиретици, анилиди; АТС код: N02BE51.

Механизъм на действие

Въпреки че точното място и механизъм на аналгетично действие на парацетамол не са ясно определени, изглежда че той индуцира аналгезия посредством повишаване прага на болката. Потенциалният механизъм може да включва инхибиране на пътя на азотния оксид, медиран от множество невротрансмитерни рецептори, включително N-метил-D-аспартат и субстанция Р.

Ибупрофен е производно на пропионовата киселина с аналгетично, противовъзпалително и антипиретично действие. Терапевтичните ефекти на лекарството като нестероидно противовъзпалително средство са резултат от неговия инхибиторен ефект върху ензима циклооксигеназа, което води до редукция на простагландиновия синтез.

Експериментални данни показват, че при едновременен прием ибупрофен може конкурентно да инхибира ефекта на ниска доза ацетилсалицилова киселина върху тромбоцитната агрегация. Някои фармакодинамични проучвания показват, че когато са приети единични дози ибупрофен 400 mg, до 8 часа преди или 30 минути след прием на доза ацетилсалицилова киселина с непосредствено освобождаване (81 mg), се отслабва ефектът от ацетилсалицилова киселина върху образуването на тромбосан или агрегацията на тромбоцитите. Въпреки че има неясноти относно екстраполацията на тези данни към клиничната ситуация, не може да се изключи възможността редовната, дългосрочна употреба на ибупрофен да намалява кардиопротективния ефект на ниска доза ацетилсалицилова киселина. Смята се, че няма голяма вероятност краткосрочна употреба на ибупрофен да доведе до клинично значим ефект (вж. точка 4.5).

Клинични изпитвания

Клинични проучвания на Парацетамол/Ибупрофен Vale не са включили пациенти на възраст 65 години или повече, за да се определи дали те се повлияват различно от по-млади пациенти.

Във фаза III на проучване на ефикасността при 276 пациента с лека до умерена болка след операция, буниектомия, Парацетамол/Ибупрофен Vale е осигурил по-голямо облекчаване на болката от плацебо или сравними дози парацетамол или ибупрофен самостоятелно.

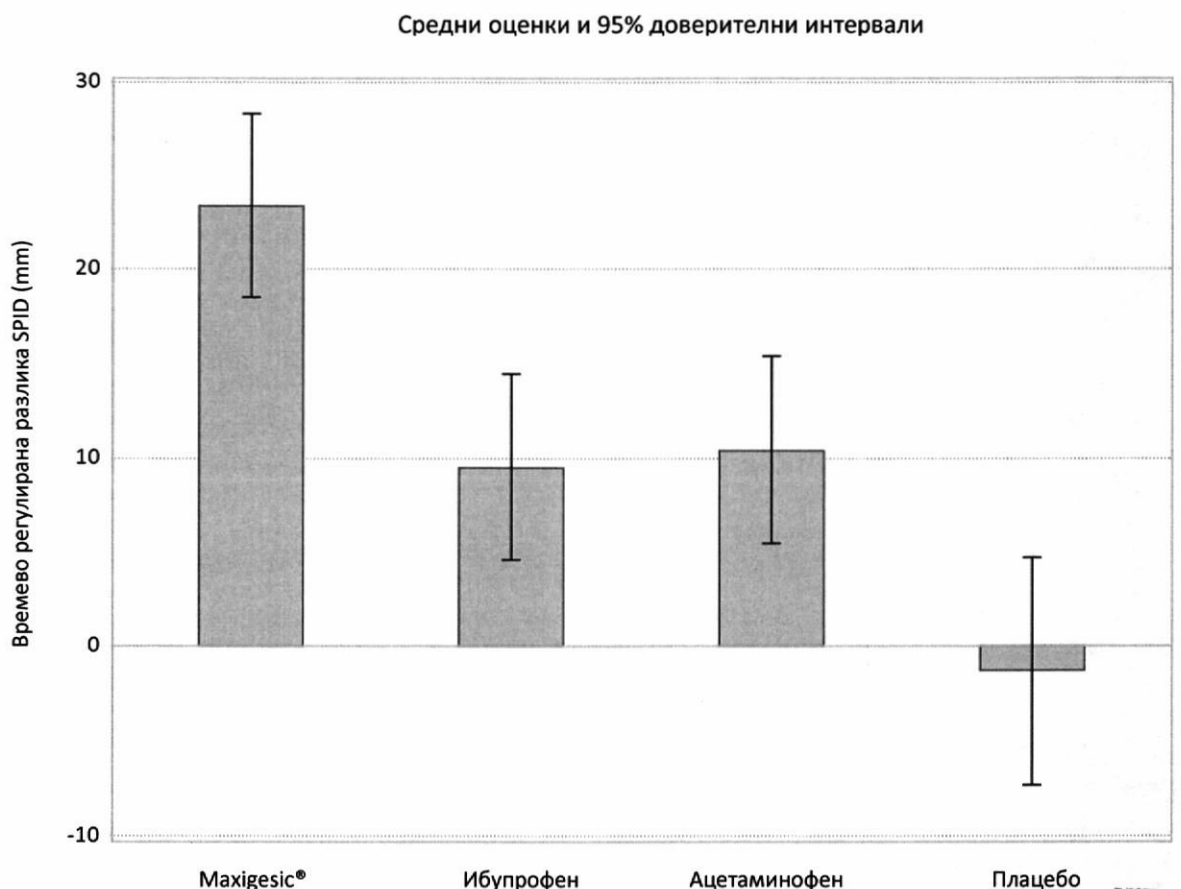
Анализът на времево регулираната разлика при сумирана интензивност на болката (Summed Pain Intensity Difference, SPID) за 0-48 часа е показал, че Парацетамол/Ибупрофен Vale (средно = 23,41, SE = 2,50) осигурява по-ефективно облекчаване на болката от плацебо (средно = 1,30, SE = 3,07), парацетамол (средно = 10,42, SE = 2,50) или ибупрофен (средно = 9,51, SE = 2,50) на високо ниво на статистическа значимост ($p < 0,001$).



Таблица 1: Обобщение на времево регулираната разлика SPID (0-48 часа) по лечебните групи.

	Парацетамол/Ибупрофен Vale N=75	Ибупрофен N=76	Парацетамол N=75	Плацебо N=50
N	75	76	75	50
Средно (SE)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)
Междинно	23,10	5,40	3,45	-4,00
Минимално; Максимално	-34,08 ; 74,17	-30,68 ; 79,98	-26,78 ; 65,43	-22,42 ; 47,50
Средна оценка (SE)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)
95% доверителен интервал	18,48 ; 28,34	4,61; 14,40	5,49; 15,35	-7,33; 4,74
Оценка на разликата (SE)	-	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
95% доверителен интервал	-	6,95; 20,85	6,02; 19,96	16,92; 32,50
p-value	-	<0,001	<0,001	<0,001

Фигура 1: Времево регулирана разлика SPID₄₈ до първата доза от животоспасяващото лекарство.



Забележка: Ацетаминофен = парацетамол

5.2 Фармакокинетични свойства



Абсорбция

Парацетамол/Ибупрофен Vale се прилага като 15-минутна инфузия като пиковата плазмена концентрация на всяко лекарство се достига в края на инфузията. Двете активни вещества в Парацетамол/Ибупрофен Vale достигат пикови плазмени нива в една и съща времева рамка и имат сходен плазмен полуживот (парацетамол $2,39 \pm 0,27$ часа, ибупрофен $1,88 \pm 0,28$ часа).

Фармакокинетичните параметри на Парацетамол/Ибупрофен Vale, според това как са определени в едно изследване на 29 здрави доброволци, са представени в Таблица 2.

Таблица 2: Средни (SD) фармакокинетични параметри на парацетамол и ибупрофен във всяка лечебна група.

	Лечение (Средно $\pm$ SD)			
Парацетамол	Парацетамол/ Ибупрофен Vale интравенозна инфузия, 15 мин.	Парацетамол i.v. интравенозна инфузия, 15 мин.	Парацетамол/ Ибупрофен Vale полу-доза интравенозна инфузия, 15 мин.	Парацетамол/ Ибупрофен таблетки перорална таблетка
Максимална плазмена концентрация C_{max} (ng/mL)	26709,57 $\pm 5814,74$	26236,06 $\pm 5430,52$	12880,39 $\pm 2553,15$	14907,16 $\pm 6255,10$
Площ под кривата AUC_{0-4} (ng.h/mL)	37553,97 $\pm 9816,96$	35846,20 $\pm 8734,15$	18327,40 $\pm 4758,34$	34980,80 $\pm 9430,21$
Площ под кривата $AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	39419,95 $\pm 10630,63$	37651,43 $\pm 9454,60$	19337,01 $\pm 5146,46$	37023,82 $\pm 10388,31$
Времето за постигане на максимална концентрация T_{max} (h)	0,25 (край на инфузия)	0,25 (край на инфузия)	0,25 (край на инфузия)	$0,73 \pm 0,42$
Полуживот $t_{1/2}$ (h)	$2,39 \pm 0,27$	$2,38 \pm 0,25$	$2,44 \pm 0,25$	$2,51 \pm 0,33$
Ибупрофен	Парацетамол/ Ибупрофен Vale интравенозна инфузия, 15 мин.	Ибупрофен i.v. интравенозна инфузия, 15 мин.	Парацетамол/ Ибупрофен Vale полу-доза интравенозна инфузия, 15 мин.	Парацетамол/ Ибупрофен таблетки перорална таблетка
Максимална плазмена концентрация (ng/mL)	39506,69 $\pm 6874,06$	40292,97 $\pm 7460,04$	20352,05 $\pm 3090,87$	19637,38 $\pm 5178,29$
Площ под кривата AUC_{0-4} (ng.h/mL)	73492,69 $\pm 16509,61$	72169,59 $\pm 15608,70$	39642,48 $\pm 9679,16$	70417,75 $\pm 16260,16$
Площ под кривата $AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	74743,31 $\pm 17388,69$	73410,65 $\pm 16500,76$	40333,88 $\pm 10240,30$	72202,48 $\pm 17445,46$
Времето за постигане на максимална концентрация T_{max} (h)	0,25 (край на инфузия)	0,25 (край на инфузия)	0,25 (край на инфузия)	$1,49 \pm 0,89$
Полуживот $t_{1/2}$ (h)	$1,88 \pm 0,28$	$1,87 \pm 0,27$	$1,88 \pm 0,30$	$1,99 \pm 0,36$

Забележка: Парацетамол/Ибупрофен таблетки = парацетамол 500 mg/ибупрофен 150 mg филмирани таблетки

Фармакокинетичните параметри бяха сходни след единична доза от Парацетамол/Ибупрофен Vale приложена или интравенозно, или перорално, с изключение на това, че максималната плазмена концентрация (C_{max}) на интравенозната лекарствена форма беше два пъти по-висока



от тази на пероралната лекарствена форма и очаквано, времето за постигане на максимална концентрация (T_{max}) след интравенозно приложение беше постигнато много по-бързо (за 15 минути) отколкото при пероралната лекарствена форма.

Разпределение

Парацетамол се разпределя в повечето телесни тъкани. Ибупрофен се свързва във висока степен (90-99%) с плазмените протеини.

Биотрансформация

Парацетамол се метаболизира главно в черния дроб и се екскретира с урината, основно като неактивни глюкуронидни и сулфатни съединения. По-малко от 5% се отделя непроменен. Метаболитите на парацетамол включват малко количество хидроксилиран междинен продукт, който има хепатотоксична активност. Този активен междинен продукт се детоксикира посредством свързване с глутатион, като обаче той може да се натрупа след предозиране с парацетамол и ако това състояние остане нелекувано, има потенциала да предизвика тежко и дори необратимо увреждане на черния дроб.

Ибупрофен се метаболизира основно до неактивни съединения в черния дроб, главно чрез глюкурониране.

При едно клинично проучване на единична доза, ефектът на ибупрофен върху оксидативния метаболизъм на парацетамол е оценен при здрави доброволци на гладно. Проучването показва, че ибупрофен не променя количеството парацетамол, подлежащ на оксидативен метаболизъм, тъй като количеството на парацетамол и неговите метаболити (меркаптурат-, цистеин-, глюкуронид- и сулфат-парацетамол) са сходни, когато той се прилага самостоятелно, като парацетамол, или при едновременно приложение с ибупрофен (като фиксирана комбинация).

Елиминиране

Полуживотът на елиминиране на парацетамол варира от около 1 до 3 часа.

Както неактивните метаболити, така и малко количество непроменен ибупрофен се екскретират бързо и напълно от бъбрека, като 95% от приложената доза се елиминира с урината в рамките на четири часа след поглъщането. Елиминационният полуживот на ибупрофен е в обхвата от 1,9 до 2,2 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на токсичността с единична и повтарящи се дози, проведени при плъхове, едновременното приложение на парацетамол и ибупрофен в съотношение отговарящо на това при Парацетамол/Ибупрофен Vale (т.е. при съотношение парацетамол/ибупрофен = 3,3/1) и при дозови нива приблизително равни на тези, които пациентите биха приели, когато използват Парацетамол/Ибупрофен Vale в максималната препоръчана доза, рискът от стомашно-чревна или бъбречна токсичност не е увеличен.

Ефектът от единични интравенозни или перивенозни дози от Парацетамол/Ибупрофен Vale при проучване на остро локално възпаление при мъжки зайци показва, че Парацетамол/Ибупрофен Vale има нисък потенциал да предизвиква локално възпаление, когато се прилага интравенозно в препоръчаното дозово ниво. Освен това, когато се извършва *in vitro* оценка на кръвната съвместимост, никаква допълнителна хемолiza, флокулация/преципитация на плазмените белтъци или тромбоцитна агрегация не са наблюдавани с Парацетамол/Ибупрофен Vale в сравнение с парацетамол i.v. или ибупрофен i.v. самостоятелно.

Ибупрофен

Субхронична и хронична токсичност на ибупрофен при експерименти с животни е наблюдавана предимно като лезии и улцерации в стомашно-чревния тракт. *In vitro* и *in vivo* проучвания не дават никакви съответстващи от клинична гледна точка данни за мутагенен потенциал на ибупрофен. При проучвания на плъхове и мишки не са намерени доказателства за



карциногенни ефекти на ибупрофен. Ибупрофен води до инхибиране на овулацията при зайци, както и до нарушено имплантиране при различни видове животни (заек, плъх, мишка). Експериментални проучвания са показали, че ибупрофен преминава плацентата. При токсични за майката дози е била наблюдавана повишена честота на малформации (дефекти на междукамерната преграда).

Парацетамол

Парацетамол в хепатотоксични дози показва генотоксичен и карциногенен потенциал (чернодробни тумори и тумори на пикочния мехур) при мишки и плъхове. Въпреки това се смята, че тази генотоксична и карциногенна активност е свързана с промени в метаболизма на парацетамол, когато е във високи дози/концентрации и не представлява риск за клиничното приложение.

Няма конвенционални проучвания, проведени при утвърдени по настоящем стандарти за оценка на токсичността по отношение на репродуктивните функции и развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Цистеинов хидрохлорид монохидрат
Динатриев фосфат дихидрат
Манитол
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Парацетамол/Ибупрофен Vale се предоставя в 100 ml прозрачни, флакони от стъкло тип II, запечатан със сива бромобутилова гумена запушалка и алуминиева капачка, в опаковка от 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Огледайте Парацетамол/Ибупрофен Vale за наличие на частици и промяна в цвета преди приложението, винаги когато разтворът и флаконът го позволяват. Ако се наблюдават видимо непрозрачни частици, промяна в цвета или други чужди частици, разтворът не трябва да се използва.



При липса на проучвания за съвместимост, това лекарство не трябва да се смесва с разтворители. Ако за единична доза е необходимо по-малко от пълен флакон, точното количество трябва да се влее, а останалият разтвор да се изхвърли (вж. също точка 4.2).

Един флакон Парацетамол/Ибупрофен Vale трябва да се използва само за един пациент и само за едно вливане. Не съдържа антимикуробен консервант. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per.№: 20200167

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

Дата на първо разрешаване: 05 октомври 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2021

