

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валкомб 500 mg/150 mg филмирани таблетки
Valcomb 500 mg/150 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа Парацетамол (*Paracetamol*) 500 mg и Ибупрофен (*Ibuprofen*) 150 mg.

Помощно вещество с известно действие:

Лактоза монохидрат (*Lactose monohydrate*) 3,81 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели на цвят таблетки с формата на капсула с дължина 19 mm с делителна черта от едната страна и гладка от другата страна.

Делителната черта е само за улеснение на счупването с цел по-лесно преглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За временно облекчаване на болка, свързана с: главоболие, мигрена, болки в гърба, менструални болки, зъбобол, мускулни болки, при симптоми на простуда и грип, възпалено гърло и висока температура.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Само за перорално приложение и краткотрайна употреба.

Ако симптомите продължават или се влошават, или ако продуктът се използва повече от 3 дни, пациентът трябва да се консултира с лекар.

Нежеланите реакции могат да се сведат до минимум като се използва най-ниската ефективна доза за най-краткия период, необходим за контролиране на симптомите (вижте точка 4.4).

Възрастни

Обичайната доза е една до две таблетки на всеки шест часа, т.е максимум до шест таблетки за 24 часа.

Педиатрична популация

Този продукт не се препоръчва за деца под 18 години.

Пациенти в напреднала възраст

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140323
Разрешение №	BG/MK/MP-73273
Одобрение №	22-10-2018



Не са необходими специални модификации на дозата (вижте точка 4.4). Пациентите в напреднала възраст са изложени на повишен риск от сериозни последствия от нежелани реакции. Ако е преценена необходимостта от нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), най-ниската ефективна доза трябва да се използва за възможно най-кратък срок. Пациентът трябва да се следи редовно за стомашно-чревно кървене по време на лечението с НСПВС.

Пациенти с бъбречни/чернодробни увреждания

Не са необходими специални модификации на дозата (вижте точка 4.4)

Начин на приложение

Препоръчва се този продукт да се приема по време или веднага след хранене с пълна чаша вода.

4.3 Противопоказания

Този продукт е противопоказан за употреба:

- при пациенти с известна реакция на свръхчувствителност към парацетамол, ибупрофен или други нестероидни противовъзпалителни средства, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- при пациенти с активен алкохолизъм, тъй като хроничния прекомерен прием на алкохол може да предразположи пациентите към хепатотоксичност (поради компонента парацетамол).
- при пациенти, които са имали астма, уртикария или алергични реакции, след прием на ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства.
- при пациенти с активна или анамнеза за стомашно-чревно кървене, или пептична язва.
- при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA), чернодробна недостатъчност или бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.4.)
- при пациенти с мозъчно-съдово или друго активно кървене
- при пациенти с нарушения в съсирването на кръвта
- по време на третия триместър от бременността (вижте точка 4.6).

Този продукт не трябва да се приема с други продукти, съдържащи парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина или с всякакви други противовъзпалителни лекарства, освен по лекарско предписание (вижте точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробни увреждания

Употребата на парацетамол в по-високи от препоръчителните дози може да доведе до хепатотоксичност и дори до чернодробна недостатъчност и смърт. Също така, пациенти с нарушена чернодробна функция или с анамнеза за чернодробно заболяване или които са на дълготрайна терапия с ибупрофен, или лечение с парацетамол, трябва да бъдат редовно проследявани, тъй като ибупрофен е докладван, че има незначителен и преходен ефект върху чернодробните ензими. Тежки чернодробни реакции, включително жълтеница и случаи на фатален хепатит, макар и рядко, са наблюдавани при ибупрофен, както при другите нестероидни противовъзпалителни средства. Ако преобладават анормални чернодробни тестове или се влошават, или ако клинични признаци и симптоми на чернодробно заболяване се развиват, или ако се появят системни прояви (например еозинофилия, обрив и т.н.), употребата на ибупрофен трябва да се преустанови. Двете активни лекарства са докладвани, че причиняват хепатотоксичност и дори чернодробна недостатъчност, особено парацетамол.

Пациенти, които редовно консумират алкохол повече от препоръчителните количества, не трябва да приемат това лекарство.

Бъбречна недостатъчност



Парацетамол може да се използва при пациенти с хронично бъбречно заболяване без корекция на дозата. Има минимален риск от токсичност от парацетамол при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност. Въпреки това, за ибупрофен компонента на този продукт трябва да се внимава, когато се започва лечение с ибупрофен при пациенти с дехидратация. Двата основни метаболита на ибупрофен се екскретират предимно в урината и увреждане на бъбречната функция може да доведе до натрупването им. Важността на този факт не е известна. Нестероидните противовъзпалителни средства са докладвани, че предизвикват нефротоксичност в различни форми: интерстициален нефрит, нефротичен синдром и бъбречна недостатъчност. Бъбречната недостатъчност в резултат на употребата на ибупрофен, обикновено е необратима. При пациенти с бъбречна, сърдечна или чернодробна недостатъчност, пациенти приемащи диуретици и АСЕ инхибитори, при пациенти в напреднала възраст, се изисква повишено внимание, тъй като употребата на нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до влошаване на бъбречната функция. При тези пациенти дозата трябва да е възможно най-ниска и те трябва да бъдат наблюдавани.

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

Употребата на АСЕ инхибиращи лекарства (АСЕ-инхибитор или антагонист на ангиотензин рецептор), противовъзпалително лекарство (нестероидни противовъзпалителни средства или COX-2 инхибитор) и тиазиден диуретик по едно и също време, увеличава риска от бъбречно увреждане. Това включва използването на точна комбинация от продукти, съдържащи повече от един клас лекарства. Комбинираната употреба на тези лекарства трябва да бъде придружена от повишен мониторинг на серумния креатинин. Комбинацията на лекарства от тези три класа трябва да се използва с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст или такива с предварително съществуващо бъбречно увреждане.

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходима корекция на дозата при по-възрастни пациенти, които се нуждаят от терапия с парацетамол. Тези, които се нуждаят от лечение по-дълго от 10 дена, трябва да се консултират с лекуващия лекар за наблюдение на състоянието; въпреки това, не е необходимо намаляване на препоръчителната доза. Въпреки това, трябва да се внимава по отношение на употребата на ибупрофен, тъй като той не трябва да се приема от възрастни над 65 години, без разглеждане на съпътстващи заболявания и съпътстващи лекарства, поради повишен риск от нежелани реакции, в частност сърдечна недостатъчност, стомашно-чревна язва и бъбречни увреждания.

Хематологични ефекти

Кръвни дискразии рядко са съобщавани. Пациенти на продължителна терапия с ибупрофен трябва да са под редовно хематологично наблюдение.

Коагулационни дефекти

Подобно на други нестероидни противовъзпалителни средства, ибупрофен може да инхибира тромбоцитната агрегация. Ибупрофен доказано удължава времето на кръвене (но в рамките на нормалното) при здрави индивиди. Тъй като този продължителен ефект на кръвене може да стане прекалено дълъг при пациенти със съпътстващи хемостатични проблеми, продукти, съдържащи ибупрофен трябва да се използват с повишено внимание при лица с коагулационни дефекти и такива, които са на антикоагулантна терапия.

Стомашно-чревни събития

Горни стомашно-чревни язви, обилно кръвене или перфорация са описани с нестероидни противовъзпалителни средства. Рисковете се увеличават с дозата и продължителността на лечението и са по-чести при пациенти над 65 години. Някои пациенти ще получат диспепсия, киселини в



стомаха, гадене, стомашни болки или диария. Тези рискове са минимални, когато този продукт се използва в предписаната доза за няколко дни.

Продукти, съдържащи ибупрофен трябва да се използват с повишено внимание и при най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, при пациенти с анамнеза за стомашно-чревен кръвоизлив или язва, тъй като тяхното състояние може да се влоши.

Поради компонентът ибупрофен, трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за ГИ заболяване (улцерозен колит, болест на Крон), както и при пациенти с порфирия и варицела.

Употребата на този продукт трябва да се преустанови, ако има данни за стомашно-чревно кървене.

Едновременната употреба на ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства също увеличава риска от сериозни стомашно-чревни нежелани събития.

Сърдечно-съдови тромботични събития

Клиничните проучвания показват, че употребата на ибупрофен, особено във високи дози (2400 mg/ден), може да е свързана с повишаване на риска от артериални тромботични събития (например инфаркт на миокарда или инсулт). Като цяло епидемиологичните проучвания не показват връзка между приема на ибупрофен в ниски дози (т.е. ≤ 1200 mg/ден) и повишаване на риска от артериални тромботични събития.

Пациентите с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност (II-III по NYHA), установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчносъдово заболяване трябва да бъдат лекувани с ибупрофен само след внимателна преценка и да се избягват високите дози (2400 mg/ден).

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, тютюнопушене), особено ако е необходим прием на ибупрофен във високи дози (2400 mg/ден).

Пациенти със сърдечно-съдови заболявания или сърдечно-съдови рискови фактори могат да бъдат в по-голям риск. За да се сведе до минимум потенциалният риск от неблагоприятно сърдечно-съдово събитие при пациенти, приемащи нестероидни противовъзпалителни средства, особено при тези със сърдечно-съдови рискови фактори, най-ниската ефективна доза трябва да се използва за възможно най-кратък срок.

Няма еднозначни доказателства, че едновременната употреба на ацетилсалицилова киселина смекчава възможен повишен риск от сериозни сърдечно-съдови събития, свързани с употребата на нестероидни противовъзпалителни средства.

Хипертония:

Нестероидните противовъзпалителни средства могат да доведат до появата на нова хипертония или влошаване на вече съществуваща хипертония и пациенти, приемащи антихипертензивни лекарства с нестероидни противовъзпалителни средства може да имат нарушен антихипертензивен отговор. Препоръчва се повишено внимание при предписване на нестероидни противовъзпалителни средства при пациенти с хипертония. Кръвното налягане трябва да се следи внимателно при започване на лечение с нестероидни противовъзпалителни средства и на редовни интервали след това.

Сърдечна недостатъчност

Задръжане на течности и оток са наблюдавани при някои пациенти, приемащи нестероидни противовъзпалителни средства; ето защо се препоръчва повишено внимание при пациенти със задръжка на течности или сърдечна недостатъчност.



Тежки кожни реакции

Нестероидните противовъзпалителни средства много рядко може да причинят сериозни кожни нежелани реакции, като ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза (TEN) и синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), което може да бъде фатално и се проявява без предупреждение. Тези сериозни нежелани събития са характерни и са независими от дозата или продължителността на употреба. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за признаците и симптомите на сериозни кожни реакции, както и да се консултират със своя лекар при първа поява на кожен обрив или други признаци на свръхчувствителност.

Вече съществуваща астма

Продукти, съдържащи ибупрофен не трябва да се прилагат при пациенти с чувствителна към ацетилсалицилова киселина астма и трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с вече съществуваща астма.

Офталмологични ефекти

Нежелани офталмологични ефекти са били наблюдавани с нестероидни противовъзпалителни средства; съответно пациенти, които развиват зрителни нарушения по време на лечение с продукти, съдържащи ибупрофен, трябва да направят офталмологичен преглед..

Асептичен менингит

За продукти, съдържащи ибупрофен, асептичен менингит се съобщава много рядко, обикновено, но не винаги при пациенти със системен лупус еритематозус (SLE) или други заболявания на съединителната тъкан.

Потенциални смущения при лабораторен тест

Използвайки актуални аналитични системи, парацетамол не причинява смущения при лабораторни изпитвания. Въпреки това, съществуват някои методи, при които съществува възможност от лабораторни смущения, както е описано по-долу:

Изследвания на урината:

Парацетамол в терапевтични дози може да повлияе определянето на 5-хидроксииндолоцетна киселина (5HIAA), което води до фалшиви положителни резултати. Фалшивите определяния могат да бъдат елиминирани чрез избягване на поглъщане на парацетамол няколко часа преди и по време на събирането на уринната проба.

Замаскиране на признаци на инфекция

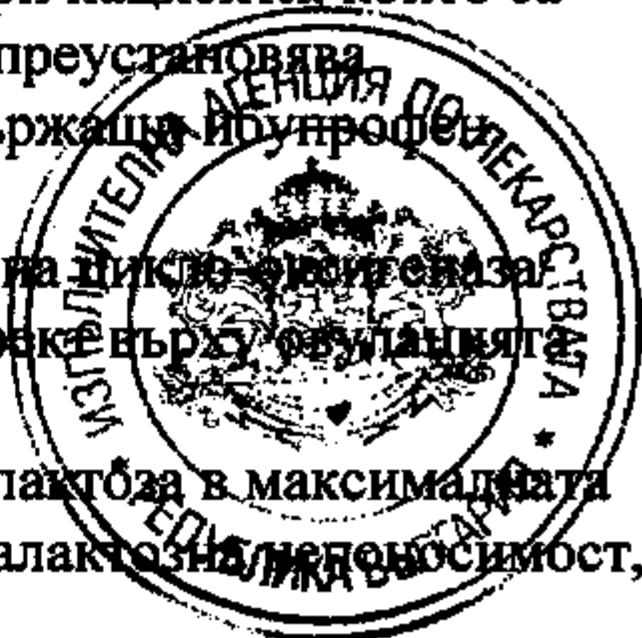
Както и при други лекарства от този клас, съдържащи ибупрофен, посредством намаляването на температурата може да се замаскират обичайните признаци на инфекция.

Специални предпазни мерки

За да се избегне влошаване на заболяване или надбъбечна недостатъчност, при пациенти, които са били на продължително лечение с кортикостероиди, терапията трябва да се преустановява постепенно, когато към терапевтичната програма се добавят продукти, съдържащи ибупрофен.

Съществуват някои доказателства, че лекарствата, които инхибират синтеза на простагладин, могат да причинят увреждане на женския фертилитет, чрез ефекта върху овулацията. Това е обратимо при спиране на лекарството.

Една филмирана таблетка съдържа 3,81 mg лактоза, което води до 22,86 mg лактоза в максималната препоръчителна дневна доза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост,



Ларр лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Отбелязани са следните взаимодействия на парацетамол с други лекарства:

- антикоагуланти (варфарин) – дозата може да изисква намаляване, ако парацетамол и антикоагуланти се приемат за продължителен период от време.
- абсорбцията на парацетамол се увеличава от вещества, които увеличават стомашното изпразване, например метоклопрамид.
- абсорбцията на парацетамол се намалява от вещества, които намаляват изпразването на стомаха, например пропантелин, антидепресанти с антихолинергични свойства и наркотични аналгетици.
- парацетамол може да повиши плазмените концентрации на хлорамфеникол.
- рискът от токсичност на парацетамол може да бъде увеличен при пациенти, приемащи други потенциално хепатотоксични лекарства или лекарства, които индуцират чернодробни микрозомни ензими, като алкохол и антиконвулсанти.
- екскрецията на парацетамол може да бъде засегната и плазмените концентрации да се променят, когато се приема с пробенецид.
- холестирамин намалява резорбцията на парацетамол, ако се прилага в рамките на 1 час след прием на парацетамол.
- тежка хепатотоксичност при терапевтични дози или умерени предозирания с парацетамол е била докладвана при пациенти, приемащи изониазид самостоятелно или с други лекарства против туберкулоза.
- тежка хепатотоксичност е настъпила след употреба на парацетамол при пациенти, приемащи зидовудин и ко-тримоксазол.

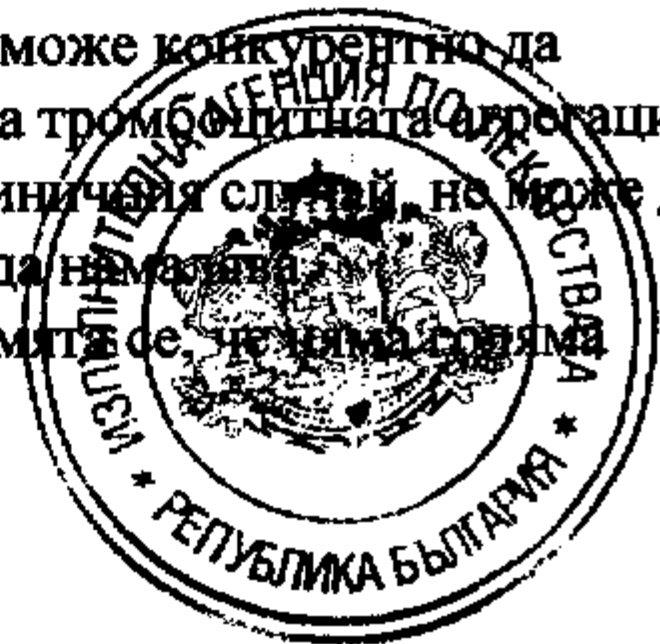
Отбелязани са следните взаимодействия на ибупрофен с други лекарства:

- антикоагуланти, включително варфарин– ибупрофен пречи на стабилността на INR и може да увеличи риска от силно кървене и понякога фатален кръвоизлив, особено от стомашно-чревния тракт. Ибупрофен трябва да се използва само от пациенти, приемащи варфарин, ако е абсолютно необходимо и те трябва да бъдат внимателно наблюдавани.
- Ибупрофен може да намали бъбречния клирънс и да увеличи плазмената концентрация на литий.
- Ибупрофен може да намали антихипертензивния ефект на ACE-инхибитори, бета-блокери и диуретици, и може да причини натриуреза и хиперкалиемия при пациенти подложени на такива лечения.
- Ибупрофен намалява клирънса на метотрексат.
- Ибупрофен може да повиши плазмените нива на сърдечни гликозиди.
- Ибупрофен може да повиши риска от стомашно-чревно кървене, особено ако се приема с кортикостероиди.
- Ибупрофен може да удължи времето на кървене при пациенти, лекувани със зидовудин.
- Ибупрофен може да взаимодейства с пробенецид, с лекарства против диабет и фенитоин.
- Ибупрофен може да взаимодейства с такролимус, циклоспорин, сулфанилурейни средства и хинолонови антибиотици.

Ацетилсалицилова киселина

Едновременната употреба на ибупрофен и ацетилсалицилова киселина обикновено не е препоръчителна поради повишения риск от нежелани реакции.

Експериментални данни показват, че при едновременен прием ибупрофен може конкурентно да потиска ефекта на ниски дози ацетилсалицилова киселина по отношение на тромбоцитната агрегация. Въпреки че има неясноти относно екстраполирането на тези данни към клиничния случай, не може да се изключи възможността редовната дългосрочна употреба на ибупрофен да намалява кардиопротективния ефект на ацетилсалицилова киселина в ниски дози. Смята се, че няма



вероятност обичайната употреба на ибупрофен да доведе до клинично значим ефект (вижте точка 5.1).

Този продукт може да взаимодейства с някои лекарства. Те включват:

- варфарин, лекарство, използвано за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци
- лекарства за лечение на епилепсия или припадъци
- хлорамфеникол, антибиотик, използван за лечение на ушни и очни инфекции
- пробенецид, лекарство, използвано за лечение на подагра
- зидовудин, лекарство, използвано за лечение на HIV (вирусът, който причинява СПИН)
- лекарства, използвани за лечение на туберкулоза, като изониазид
- ацетилсалицилова киселина, салицилати или други нестероидни противовъзпалителни лекарства
- лекарства за лечение на високо кръвно налягане или други сърдечни заболявания
- диуретици, наричани също флуидни таблетки
- литий, лекарство, използвано за лечение на някои видове депресия
- метотрексат, лекарство, използвано за лечение на артрит и някои видове рак
- кортикостероиди, като преднизон, кортизон

Посочените по-горе лекарства могат да бъдат повлияни от този продукт или да повлияят на действието на този продукт.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма опит за употребата на този продукт при хора по време на бременност. Вродени аномалии са били съобщавани във връзка с приложение на нестероидни противовъзпалителни средства при хора, въпреки че данни за нежелани реакции по време на бременност, след лечение с парацетамол липсват.

Този продукт е противопоказан по време на третия триместър от бременността, особено през последните няколко дни преди очакване на раждането.

Освен това, опитът относно безопасността на употреба на ибупрофен при хора по време на бременност е недостатъчен. Поради това този продукт не трябва да се използва по време на първите 6 месеца от бременността, освен ако потенциалните ползи за пациента надвишават възможния риск за плода и е противопоказан през последните три месеца от бременността (вижте точка 4.3).

Кърмене

Парацетамол се екскретира в кърмата, но не в клинично значимо количество и наличните публикувани данни не показват противопоказания при кърмене.

Ибупрофен и неговите метаболити могат да преминат в много малки количества в майчиното мляко. Не са известни вредни ефекти по отношение на кърмачетата.

Във връзка с горните доказателства, не е необходимо да се прекъсне кърменето за краткосрочно лечение с препоръчителна доза от този продукт.

Фертилитет

Употребата на продукта може да наруши женския фертилитет и не се препоръчва при жени, опитващи се да заченат. При жени, които имат трудности със забременяването или са подложени на изследвания за безплодие, трябва да се обмисли прекратяване употребата на продукта.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Този продукт не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клинични проучвания с Maxigesic® не са посочили никакви други нежелани ефекти, различни от тези при самостоятелен прием на парацетамол или ибупрофен.

Нежеланите реакции са подредени според честотата, като е използвана следната конвенция:

1. Много чести ($\geq 1/10$);
2. Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
3. Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
4. Редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);
5. Много редки ($< 1/10000$);
6. С неизвестна честота (не могат да бъдат оценени според наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести: Намаление на хемоглобин и хематокрит. Въпреки че причинно-следствена връзка не е била установена, епизоди на кървене (например епистаксис, менорагия) са съобщавани по време на лечението с лекарството. Много Редки: Хематопоеични нарушения (агранулоцитоза, анемия, апластична анемия, хемолитична анемия, левкопения, неутропения, панцитопения и тромбоцитопения със или без пурпура) са съобщавани след употреба на парацетамол, но не са били непременно причинно свързани с лекарството.
Сърдечни нарушения	Чести: Оток, задържане на течности; задържането на течности незабавно реагира на спиране на лекарството. Много Редки: Сърцебиене; тахикардия; аритмия и други сърдечни аритмии са докладвани. Оток, хипертония и сърдечна недостатъчност са съобщавани във връзка с лечение с нестероидни противовъзпалителни средства.
Нарушения на ухото и лабиринта	Много Редки: Световъртеж. Чести: Шум в ушите (за лекарства, съдържащи ибупрофен)
Нарушения на очите	Нечести: Амблиопия (замъглено виждане и/или намалена видимост, скотомии и/или промени в цветното зрение) са възникнали, но обикновено обратими след прекратяване на лечението. Всеки пациент с очни оплаквания трябва да премине офталмологичен преглед, който да включва централни зрителни полета.
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Коремни болки, диария, диспепсия, гадене, стомашен дискомфорт и повръщане. Нечести: Метеоризъм и запек, пептична язва, перфорация или стомашно-чревен кръвоизлив, със симптоми на мелена, хематемеза, понякога фатални, особено в напреднала възраст. Улцерозен стоматит и обостряне на улцерозен колит и болестта на Крон са наблюдавани след приложение. По-рядко е наблюдаван гастрит и е съобщаван панкреатит.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много Редки: Умора и отпадналост.
Хепатобилиарни нарушения	Много Редки: Нарушена чернодробна функция, хепатит и жълтеница. Предозиране на парацетамол може да доведе до остра чернодробна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза и увреждане на черния дроб.
Нарушения на	Много Редки: Докладвани са реакции на свръхчувствителност, включително



имунната система	кожен обрив и кръстосана чувствителност към симпатикомиметици. Нечести: Други алергични реакции са съобщени, но причинно-следствена връзка не е установена: Серумна болест, синдром на лупус еритематозус, Henoch-Schönlein васкулит, ангиоедем.
Изследвания	Чести: Повишена аланин аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза и абнормални тестове на функцията на черния дроб с парацетамол. Повишен креатинин в кръвта и повишена урея в кръвта. Нечести: Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена креатин фосфокиназа, намален хемоглобин и увеличен брой тромбоцити.
Нарушения на метаболизма и храненето	Много Редки: В случай на метаболитна ацидоза, причинно-следствената връзка е несигурна, тъй като е погълнато повече от едно лекарство. Случаят с метаболитната ацидоза следва поглъщането на 75 грама парацетамол, 1.95 грама ацетилсалицилова киселина и малко количество течност за почистване, използвана в домакинството. Пациентът е имал също анамнеза за гърчове, които според съобщилите може да са допринесли за повишено ниво на лактат, което е показателно за метаболитна ацидоза. Метаболитните странични ефекти, включително метаболитната ацидоза са наблюдавани след масивна свръхдоза ацетаминофен. Нечести: Гинекомастия, хипогликемична реакция.
Нарушения на нервната система	Чести: Виене на свят, главоболие, нервност Нечести: Депресия, безсъние, обърканост, емоционална лабилност, сънливост, асептичен менингит с висока температура и кома Редки: Парестезии, халюцинации, нарушения в съня Много Редки: Парестезия, парадоксално стимулиране, оптичен неврит, сънливост, психомоторни увреждания, екстрапирамидални ефекти, тремор и конвулсии.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести: Задържане на урина Много Редки: Нефротоксичност в различни форми, включително интерстициален нефрит, нефротичен синдром и остра и хронична бъбречна недостатъчност. Нежеланите бъбречни ефекти най-често се наблюдават след предозиране, след хронична злоупотреба (често с множество аналгетици), или в комбинация със свързаната с парацетамол хепатотоксичност. Остра тубуларна некроза обикновено се появява във връзка с чернодробна недостатъчност, но се наблюдава като изолирана находка в редки случаи. Възможното увеличаване на риска от бъбречно-клетъчен карцином е свързан също и с хроничната употреба на парацетамол. Едно проучване тип случай-контрола на пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, предполага, че дългата консумация на парацетамол може значително да увеличи риска от краен стадий на бъбречно заболяване, особено при пациенти, приемащи повече от 1000 mg дневно.
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести: Стъстени секрети на дихателните пътища. Много Редки: Дихателна реактивност, включително: астма, изостряне на астма, бронхоспазм и диспнея.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Обрив (включително макулопапулозен тип), сърбеж. Много Редки: Хиперхидроза, пурпура и фоточувствителност. Съобщавани са много редки случаи на сериозни кожни реакции, като ексфолиативни дерматози и булозни реакции, включително еритема мултиформе, Стивънс Джонсън и токсична епидермална некролиза. Неизвестни: Реакция на лекарството с еозинофилия и системни симптоми



(синдром на DRESS).

Клиничните проучвания показват, че употребата на ибупрофен, особено във високи дози (2400 mg/ден), може да е свързана с малко повишаване на риска от артериални тромботични събития (например инфаркт на миокарда или инсулт) (вижте точка 4.4).

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

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Парацетамол:

Поражения на черния дроб и дори недостатъчност може да настъпи след предозиране с парацетамол. Симптомите на предозиране с парацетамол в първите 24 часа са бледност, гадене, повръщане, анорексия и абдоминална болка. Увреждане на черния дроб може да се наблюдава след 12 до 48 часа след поглъщане. Може да се появят аномалии в метаболизма на глюкозата и метаболитна ацидоза. При тежко отравяне чернодробната недостатъчност може да премине в енцефалопатия, кома и смърт. Остра бъбречна недостатъчност с остра тубуларна некроза може да се развие в отсъствието на тежко чернодробно увреждане. Съобщени са сърдечни аритмии. Чернодробно увреждане е възможно при възрастни, които са приели 10 грама или повече парацетамол, поради прекомерно количество токсичен метаболит.

Ибупрофен:

Симптомите включват гадене, коремни болки и повръщане, виене на свят, конвулсии и рядко загуба на съзнание. Клиничните характеристики на предозиране с ибупрофен са депресия на централната нервна система и дихателната система. При сериозно отравяне може да се появи метаболитна ацидоза.

Лечение

Парацетамол:

Бързото лечение е от съществено значение в управлението на предозиране с парацетамол, дори когато няма видими симптоми, поради рисковете от увреждане на черния дроб, които се появяват след няколко часа или дори след няколко дни. Препоръчва се незабавно медицинско лечение при всеки пациент, който е погълнал 7,5 g или повече парацетамол в предшестващите 4 часа. Трябва да се направи стомашна промивка. Трябва да се започне възможно най-скоро специфична терапия за обратимо увреждане на черния дроб с антидот като ацетилцистеин (интравенозно) или метионин (орално).

Ацетилцистеин е най-ефективен, когато се прилага по време на първите 8 часа след поглъщане на предозирането и ефектът намалява прогресивно между 8 и 16 часа. Смятало се е, че започване на лечение след повече от 15 часа след предозиране не е от полза и евентуално може да увеличи риска от чернодробна енцефалопатия. Въпреки това, късното приложение вече е доказано, че е безопасно и изследванията на пациенти, лекувани до 36 часа след поглъщане показват, че благоприятни резултати могат да бъдат получени след 15 часа. 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 I.V. инфузия от 50 mg/kg в 500 mL 5% глюкоза в продължение на 4 часа и след това 100 mg/kg в 1 литър 5% глюкоза в продължение на 16 часа. Обемът на I.V. течностите трябва да бъде модифициран за деца.

Метионин се прилага перорално по 2.5 g на всеки 4 часа до 10 g. Лечението с метионин трябва да започне в рамките на 10 часа след приема на парацетамол; в противен случай то ще бъде неефективно и може да обостри увреждането на черния дроб.

Доказателството за сериозните симптоми може да не стане ясно до 4 или 5 дни след предозиране и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за продължителен период от време.

Ибупрофен:

В случай на остро предозиране стомахът трябва да бъде изпразнен чрез повръщане или промивка, въпреки че малко от лекарството ще бъде възстановено, ако е изминал повече от един час след поглъщането. Тъй като лекарството е кисело и се отделя в урината, теоретично е от полза прилагане на алкални средства и предизвикване на диуреза. Като допълнение към поддържащите мерки, употребата на перорален активен въглен може да помогне за намаляване на абсорбцията и реабсорбцията на ибупрофен таблетки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: N02BE51 – парацетамол, комбинации с изключение на психолептици

Механизъм на действие

Въпреки че точното място и механизъм на аналгетично действие на парацетамол не е ясно дефиниран, изглежда, че индуцира аналгезия чрез повишаване прага на болката. Потенциалният механизъм може да включва инхибиране на пътя на азотен оксид, чрез посредничеството на различни невротрансмитерни рецептори, включително N-метил-D-аспартат и субстанция Р.

Ибупрофен е производно на пропионовата киселина с аналгетични, противовъзпалителни и антипиретични действия. Терапевтичните ефекти на лекарството като нестероидно противовъзпалително средство, са резултат от неговия инхибиторен ефект върху ензима цикло-оксигеназа, което води до намаляване на простагландиновия синтез.

Експерименталните данни показват, че при едновременен прием ибупрофен може конкурентно да потиска ефекта на ниски дози ацетилсалицилова киселина по отношение на 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 ацетилсалицилова киселина с непосредственото освобождаване (81mg), се отслабва ефекта по отношение на образуването на тромбосан или тромбоцитната агрегация. Въпреки че има неясноти относно екстраполирането на тези данни към клиничния случай, не може да се изключи възможността редовната дългосрочна употреба на ибупрофен да намалява кардиопротективния ефект на ацетилсалицилова киселина в ниски дози. Смята се, че няма голяма вероятност обичайната употреба на ибупрофен да доведе до клинично значим ефект (вижте точка 4.5).

Точният механизъм на действие на ибупрофен се смята, че е периферно инхибиране на циклооксигенази и последващо инхибиране на простагландиновия синтез.



Клинични проучвания

Рандомизирани двойно-слепи проучвания са били проведени с комбинацията при пациенти с постоперативен зъбобол.

- В течение на 48 часа, този продукт (Maxigesic® = Валкомб) е имал по-бързо начало на действие отколкото всяка една от активните му съставки поотделно и е осигурил по-добър аналгетичен ефект от същата дневна доза парацетамол ($p=0,007$ в покой, $p=0,006$ по време на активност) и ибупрофен ($p=0,003$ в покой, $p=0,007$ по време на активност).
- И трите изпитвани дози (половин таблетка или една таблетка или две таблетки) са били ефективни в сравнение с плацебо ($p=0,004-0,002$) като най-високата доза (две таблетки) е имала най-висока степен на повлияване (50%), най-ниската максимална болка VAS, най-дълго време за животоспасяващо лекарство и най-нисък % от пациенти, изискващи спешно лечение. Всички тези мерки са били значително по-различни от плацебо ($p<0.05$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

И парацетамол, и ибупрофен се абсорбират лесно от стомашно-чревния тракт с пиковата плазмена концентрация, проявяваща се около 10 до 60 минути след орално администриране. Скоростта на абсорбцията на парацетамол и ибупрофен от комбинирания продукт е слабо забавена при администриране след храна.

Разпределение

Както всеки продукт, съдържащ парацетамол, той се разпределя в повечето тъкани в тялото. Ибупрофен се свързва във висока степен (90-99%) с плазмените протеини.

Биотрансформация

Парацетамол се метаболизира главно в черния дроб и се отделя в урината, главно като неактивни глюкуронид и сулфатни съединения. По-малко от 5% се отделя непроменен. Метаболитите на парацетамол включват незначително количество хидроксилирано междинно съединение, което има хепатотоксична активност. Това активно междинно съединение се детоксифицира чрез конюгиране с глутатион, но може да се натрупа след предозиране с парацетамол и ако остане нетретирано, има потенциала да причини тежко и дори необратимо увреждане на черния дроб. Парацетамол се метаболизира по различен начин от недоносени, новородени и малки деца в сравнение с възрастни, преобладават сулфатните съединения.

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

Метаболитните пътища на парацетамол и ибупрофен са различни и не трябва да има лекарствени взаимодействия, когато метаболизмът на единия се отразява върху метаболизма на другия. Проведено е официално проучване с помощта на човешки чернодробни ензими, за да се проучи тази възможност и то не успя да открие потенциал за лекарствени взаимодействия на метаболитните процеси.

В друго проучване ефектът на ибупрофен върху окислителния метаболизъм на парацетамол е оценен при здрави доброволци на гладно. Резултатите от проучването показват, че ибупрофен не променя количеството парацетамол в процес на оксидативния метаболизъм, тъй като количеството на парацетамол и неговите метаболити (глутатион-, меркаптурат-, цистеин-, глюкуронид, сулфат-парацетамол) са били подобни, когато се прилага самостоятелно като парацетамол или едновременно приложение с ибупрофен (като фиксирана комбинация Валкомб). Това проучване изключва допълнителни чернодробни рискове от хепатотоксичния метаболит, NAPQI, от парацетамол, ако се прилага с ибупрофен.



Елиминирание

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

Както неактивните метаболити, така и малко количество непроменен ибупрофен се екскретират бързо и изцяло чрез бъбреците, 95% от приложената доза се елиминира с урината в рамките на четири часа след поглъщането. Елиминационният полуживот на ибупрофен е около 2 часа.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Едно специфично проучване за изследване на възможните ефекти на парацетамол върху плазмения клирънс на ибупрофен и обратно не е открило никакви лекарствени взаимодействия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичният профил на безопасност на ибупрофен и парацетамол е установен при опити с животни. Няма нови предклинични данни от значение, които да са допълнени към вече представените в тази кратка характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте

Прежелатинизирано царевично нишесте

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Опадгу бял OY-LS-58900 съдържащ:

- НРМС 2910/Хипромелоза 15сР (Е464)
- Лактоза Монохидрат
- Титанов диоксид (Е171)
- Макрогол/PEG -4000
- Натриев Цитрат-дихидрат (Е331)
- Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °С. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка опаковка съдържа 8, 10, 16, 20, 24, 30 и 32 филмирани таблетки, опаковани в филм/алуминиево фолио 25 µm блистера

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amicus Pharma Kft.
Árpád fejedelem útja 26-28
1023 Budapest
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20140373

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

05.12.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2018

