

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20240187
Разрешение №	68273
BG/MA/MP	24-03-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nurofen Duo Max 200 mg/500 mg film-coated tablets

Нурофен Дуо Макс 200 mg/500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg Ибупрофен (Ibuprofen) и 500 mg Парацетамол (Paracetamol).

За пълния списък на помощните вещества вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (Таблетка).

Бели до почти бели, с продълговата форма с филмово покритие, гравирани с идентификационно лого с приблизителни размери 8 mm x 19 mm x 7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За краткотрайно симптоматично лечение на лека до умерена болка, свързана с мигрена, главоболие, болки в гърба, менструални болки, зъбобол, мускулни болки, простуда и грип и възпалено гърло. Този лекарствен продукт е особено подходящ за болка, за чието овладяване е необходима по-силна аналгезия от самостоятелното приложение на ибупрофен или парацетамол.

Този лекарствен продукт е показан при възрастни на и над 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Само за краткотрайна употреба (не повече от 3 дни).

Трябва да се използва най-ниската ефективна доза за най-краткото време, необходимо за облекчаване на симптомите (вж. раздел 4.4). Пациентът трябва да се консултира с лекар, ако симптомите персистират или се влошат, или ако е необходима употребата на лекарствения продукт за повече от 3 дни.

Този лекарствен продукт е предназначен за краткосрочна употреба и не се препоръчва употребата му да превишава 3 дни.



Възрастни:

Да се приема по една таблетка до три пъти дневно с вода. Интервалът между отделните приеми трябва да бъде най-малко шест часа.

Ако с еднократни дози от една таблетка не се постига контрол над симптомите, може да се приемат най-много две таблетки до три пъти дневно. Интервалът между отделните приеми трябва да бъде най-малко шест часа.

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

За да бъдат намалени до минимум нежеланите действия, е препоръчително пациентите да приемат този лекарствен продукт с храна.

Старческа възраст:

Не са необходими специални корекции на дозата (вижте раздел 4.4).

Пациентите в старческа възраст са изложени на повишен риск от сериозни последствия от нежелани реакции. Ако е необходимо лечение с НСПВС, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок. Пациентът трябва да се проследява редовно за стомашно-чревно кървене по време на лечението с НСПВС.

Бъбречна недостатъчност:

Препоръчва се, когато се дава парацетамол на пациенти с бъбречно увреждане, да се намали дозата на парацетамол и да се увеличи минималният интервал между всеки прием до най-малко 6 часа, освен ако не е предписано друго от лекар. Вижте таблицата по-долу:

Скорост на гломерулна филтрация	Доза
10-50 ml/минута	500 mg на всеки 6 часа
<10 ml/минута	500 mg на всеки 8 часа

Чернодробно увреждане:

При пациенти с чернодробно увреждане или синдром на Gilbert, дозата на парацетамол трябва да се намали или интервалът на дозиране да се удължи. Дневната доза парацетамол не трябва да надвишава 2 g/ден, освен ако не е предписано от лекар.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата при деца и юноши под 18 години.

Начин на приложение

За перорално приложение.

За да се намалят до минимум нежеланите реакции, препоръчително е пациентите да приемат този лекарствен продукт с храна.

4.3 Противопоказания

Този лекарствен продукт е противопоказан:

- При пациенти със свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в раздел 6.1.
- При едновременна употреба с други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол – повишен риск от сериозни нежелани реакции (вижте раздел 4.5).



- При пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност (напр. бронхоспазм, ангиоедем, астма, ринит или уртикария), свързани с ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).
- При пациенти с активна или с анамнеза за рецидивираща пептична язва/хеморагия (два или повече отделни епизода на доказана улцерация или кръвоизлив).
- При пациенти с анамнеза или съществуваща стомашно-чревна улцерация/перфорация или кървене, включително във връзка с НСПВС (вижте раздел 4.4).
- Пациенти с нарушения на кръвосъсирването.
- При пациенти с тежко чернодробно увреждане, тежко бъбречно увреждане или тежка сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA) (вижте раздел 4.4).
- При едновременна употреба с други лекарствени продукти, съдържащи НСПВС, включително цикло-оксигеназа-2 (COX-2) специфични инхибитори и дози на ацетилсалицилова киселина над 75 mg дневно – повишен риск от нежелани реакции (вижте раздел 4.5).
- През третия триместър от бременността, поради риск от преждевременно затваряне на дуктус артериозус на фетуса с възможна белодробна хипертония (вижте раздел 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този лекарствен продукт е предназначен за краткосрочна употреба и не се препоръчва приемът да е по-дълъг от 3 дни.

Да не се превишава препоръчителната доза.

Ако симптомите все още са налице, е необходима консултация с лекар.

Да се държи далеч от деца.

Парацетамол

Необходимо е внимание при приема на парацетамол от пациенти с тежко влошена бъбречна или чернодробна функция. Рискът от предозиране на парацетамол е по-висок при пациенти с алкохолно чернодробно заболяване, различно от цироза. Не бива да се приема продуктът, с които и да било други продукти, съдържащи парацетамол. В случай на предозиране, трябва да се потърси незабавна медицинска помощ, дори ако пациентът се чувства добре, поради риск от отложено във времето сериозно чернодробно увреждане (вижте раздел 4.9).

Необходимо е да се внимава, ако приемът на парацетамол е успоредно с флуоксацилин, поради повишения риск от метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика (МАГАР), особено при пациенти със силно влошени бъбречни функции, сепсис, недохранване и други източници на недостиг на глутатион (например, хроничен алкохолизъм), както и онези, които използват максималните дневни дози парацетамол. Детайлен мониторинг, включително измерване на 5-оксопролин в урината, е препоръчителен.

Парацетамол трябва да се прилага с повишено внимание при следните обстоятелства (вижте точка 4.2, когато е приложимо):

- дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа;
- хемолитична анемия;
- дефицит на глутатион;
- дехидратация;



- старческа възраст.

Съобщавани са случаи на индуцирана от парацетамол хепатотоксичност, включително фатални случаи, при пациенти, приемащи парацетамол в дози в рамките на терапевтичния диапазон. Тези случаи са докладвани при пациенти с един или повече рискови фактори за хепатотоксичност, включително ниско телесно тегло (<50 kg), бъбречно и чернодробно увреждане, хроничен алкохолизъм, съпътстващ прием на хепатотоксични лекарства и при остро и хронично недोхранване (ниски резерви на чернодробен глутатион). Парацетамол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тези рискови фактори. Препоръчва се повишено внимание и при пациенти на съпътстващо лечение с лекарства, които индуцират чернодробните ензими, и при състояния, които могат да предразположат към глутатионов дефицит (вж. точки 4.2 и 4.9). Дозите на парацетамол трябва да се преразглеждат на клинично подходящи интервали и пациентите трябва да се наблюдават за поява на нови рискови фактори за хепатотоксичност, които може да наложат корекция на дозата.

Ибупрофен

Нежеланите реакции могат да се намалят до минимум, като се използва най-ниската ефективна доза за най-краткия срок, необходим за контролиране на симптомите (вижте раздел 4.2 и информацията относно стомашно-чревни и сърдечно-съдови рискове по-долу) и като пациентите приемат дозата с храна (вижте раздел 4.2).

Старческа възраст:

Лицата в старческа възраст са с повишена честота на нежеланите реакции към НСПВС, особено стомашно-чревен кръвоизлив и перфорация, които могат да бъдат с фатален изход (вижте раздел 4.2).

Необходимо е повишено внимание при пациенти с определени състояния:

Респираторни нарушения:

При пациенти, страдащи от или с анамнеза за бронхиална астма или алергично заболяване, има съобщения, че НСПВС предизвикват бронхоспазм.

СЛЕ и смесена съединително-тъканна болест:

При пациенти със системен лупус еритематозус (СЛЕ) и смесена съединително-тъканна болест може да има повишен риск от асептичен менингит (вижте раздел 4.8).

Маскиране на симптомите на скрити инфекции:

Нурофен Дуо Макс 200 mg/500 mg може да маскира симптомите на инфекция, които може да доведат до забавено начало на подходящо лечение и, поради това, до влошаване на изхода от инфекцията. Това е било наблюдавано при бактериална пневмония и бактериални усложнения след варицела. Когато Нурофен Дуо Макс 200 mg/500 mg се приема при висока температура или облекчаване на болката във връзка с инфекцията, е препоръчително инфекцията да се контролира. При амбулаторни условия, пациентът следва да се консултира с лекар, ако симптомите са все още налице или се влошават.

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти:



Необходимо е подходящо проследяване и консултиране при пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност, тъй като са съобщавани случаи на задръжка на течности и оток във връзка с терапия с НСПВС.

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

Пациентите с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност (клас II-III по NYHA), установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдово 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 сърдечно-съдови заболявания (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене), особено ако е необходим прием на ибупрофен във високи дози (2400 mg/ден).

Съобщавани са случаи на синдром на Kounis при пациенти, лекувани с продукти, съдържащи ибупрофен, такива като Нурофен Duo Макс 200 mg/500 mg филмирани таблетки. Синдромът на Kounis се определя като сърдечно-съдови симптоми, вторични на алергична реакция или реакция на свръхчувствителност, свързани със свиване на коронарните артерии и потенциално водещи до миокарден инфаркт.

Сърдечно-съдово, бъбречно и чернодробно увреждане:

Приложението на НСПВС може да причини дозозависимо понижение в образуването на простагландини и да ускори развитието на бъбречно увреждане. Пациентите с най-висок риск от такава реакция са тези с нарушена бъбречна функция, сърдечно увреждане, чернодробна дисфункция, на лечение с диуретици, и в старческа възраст. При тези пациенти трябва да се проследява бъбречната функция. Необходимо е лечението да бъде спряно при пациенти, които развият тежка бъбречна недостатъчност (вижте раздел 4.3).

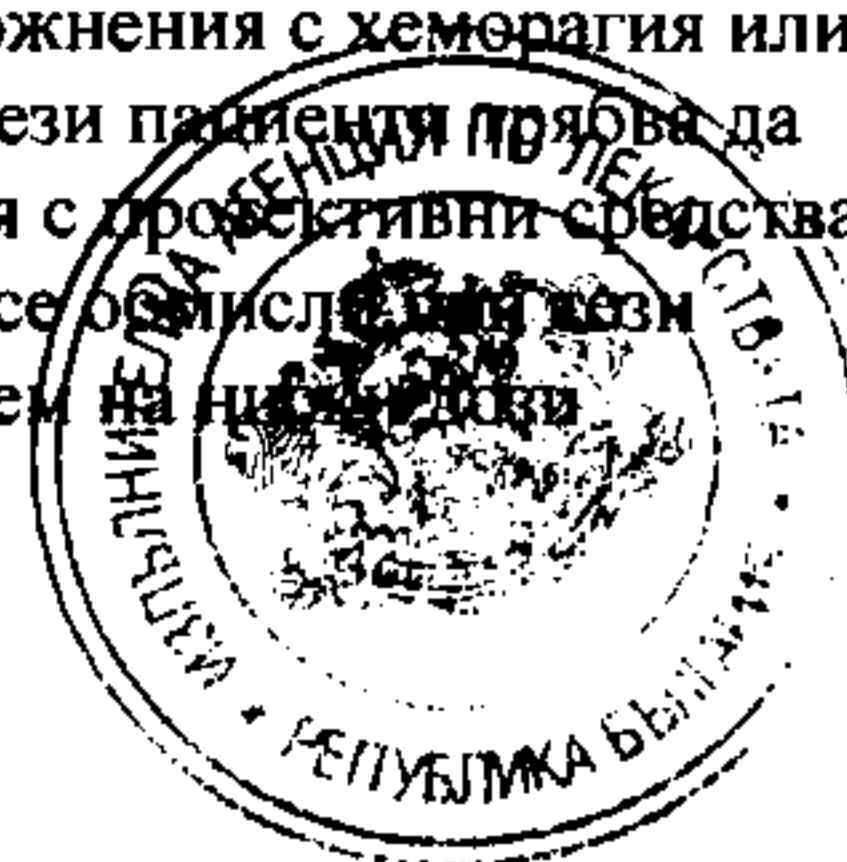
Намаляване на дозата е препоръчително при пациенти, които показват признаци на влошаваща се чернодробна функция. Лечението следва да бъде спряно при тези, които развият тежка чернодробна недостатъчност (вижте раздел 4.3).

Стомашно-чревни ефекти:

НСПВС следва да бъдат прилагани внимателно при пациенти с история за гастроинтестинални заболявания (язвен колит, заболяване на Крон), тъй като тези състояния може да се влошат (вижте раздел 4.8).

Има съобщения за стомашно-чревно кървене, улцерация и перфорация, които могат да бъдат с фатален изход, при всички НСПВС, по всяко време на лечението, със или без предупредителни симптоми или предишна анамнеза за сериозни стомашно-чревни събития.

Рискът от стомашно-чревно кървене, улцерация или перфорация се повишава с увеличаване на дозата на НСПВС, при пациенти с анамнеза за язва, особено при усложнения с хеморагия или перфорация (вижте раздел 4.3) и при пациенти в старческа възраст. Тези пациенти трябва да започнат лечение с най-ниската възможна доза. Комбинирана терапия с просективни средства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа) трябва да се обмисли при тези пациенти, а също и при пациенти, нуждаещи се от едновременен прием на ниски дози



ацетилсалицилова киселина, или други лекарствени продукти, повишаващи риска от стомашно-чревни събития (вижте по-долу и 4.5).

Пациенти с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено в старческа възраст, трябва да съобщават всички необичайни абдоминални симптоми (особено стомашно-чревно кървене), предимно в началото на лечението.

Необходимо е внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които могат да повишат риска от стомашно-чревна улцерация или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти, като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или антитромботични средства като ацетилсалицилова киселина (вижте раздел 4.5).

При появата на стомашно-чревно кървене или улцерация при пациенти, приемащи ибупрофен-съдържащи лекарствени продукти, лечението трябва да се прекрати.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs)

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или да доведат до летален изход, се съобщават във връзка с употребата на продукт, съдържащ ибупрофен, като Нурофен Дуо Макс 200 mg/500 mg филмирани таблетки (вж. раздел 4.8). Повечето от тези реакции се появяват през първия месец.

Ако се появят признаци и симптоми, показатели за тези реакции, Нурофен Дуо Макс 200 mg/500 mg филмирани таблетки трябва да се спре незабавно и да се обмисли алтернативно лечение (според случая).

Спомагателни вещества с познато действие:

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, което на практика означава, че не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

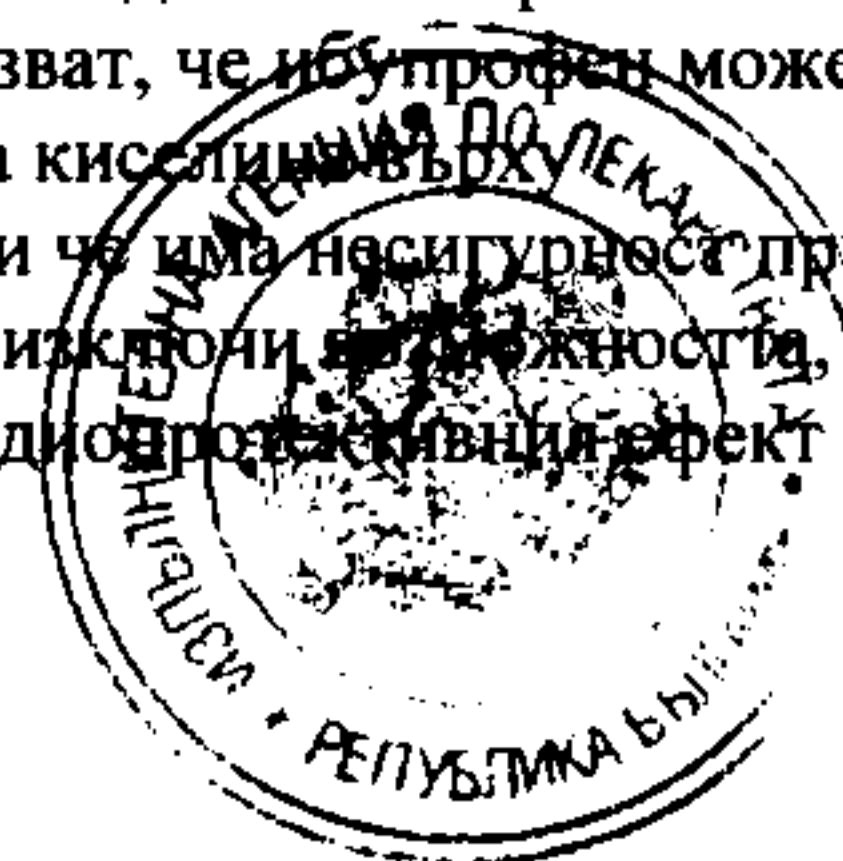
Този лекарствен продукт не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, салицилати или с които и да било други противовъзпалителни средства (НСПВС), освен ако това не е по лекарска препоръка.

Този продукт (както всички лекарствени продукти, съдържащи парацетамол) е противопоказан в комбинация с други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол – повишен риск от сериозни нежелани реакции (вижте раздел 4.3).

Необходимо е повишено внимание, ако приемът на парацетамол е успоредно с флуоклоксацилин, поради повишения риск от метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика (МАГАР), особено при пациенти с рискови фактори (вижте раздел 4.4)

Този продукт (както всички лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен и НСПВС) е противопоказан в комбинация с:

Ацетилсалицилова киселина, освен ако ацетилсалицилова киселина не е в ниски дози (не повече от 75 mg дневно) по препоръка на лекарите, тъй като това може да повиши риска от нежелани реакции (вижте раздел 4.4). Експериментални данни показват, че ибупрофен може конкурентно да инхибира ефекта на ниските дози ацетилсалицилова киселина в тромбоцитната агрегация, когато се приемат едновременно. Въпреки че има несигурност при екстраполирането на тези данни от клинични случаи, не може да се изключи възможността, че редовният продължителен прием на ибупрофен може да намали кардиопроводимостния ефект на



ниски дози ацетилсалицилова киселина. Не се очаква клинично значим ефект при нередовна употреба на ибупрофен (вижте раздел 5.1).

Други НСПВС, включително селективни инхибитори на цикло-оксигеназа-2, тъй като могат да увеличат риска от нежелани реакции (вижте раздел 4.3).

Този продукт (както всички лекарствени продукти, съдържащи парацетамол) трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с:

Холестирамин: Скоростта на абсорбция на парацетамол се понижава от холестирамин. Следователно, холестирамин не трябва да се приема в рамките на един час, ако е необходима максимална аналгезия.

Метоклопрамид и домперидон: Абсорбцията на парацетамол се повишава от метоклопрамид и домперидон. Въпреки това, не е необходимо да се избягва едновременната употреба.

Варфарин: Антикоагулантният ефект на варфарин и други кумарини може да се засили при редовна употреба на парацетамол с повишен риск от кървене, дози, приложени инцидентно не оказват съществено влияние.

Този продукт (както всички лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен и НСПВС) трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с:

Антикоагуланти: НСПВС могат да засилят ефектите на антикоагулантите, напр. варфарин (вижте раздел 4.4).

Антихипертензивни лекарства (АСЕ инхибитори и ангиотензин II антагонисти) и диуретици: НСПВС могат да понижат ефектите на тези лекарствени продукти. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция) едновременната употреба на АСЕ инхибитор или ангиотензин II антагонист и средства, които инхибират цикло-оксигеназата може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, в това число и възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Тези взаимодействия трябва да бъдат взети под внимание при пациенти, приемащи НСПВС едновременно с АСЕ инхибитори или ангиотензин II антагонисти. Следователно, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при лица в старческа възраст. Пациентите трябва да са добре хидратирани и трябва да се обмисли мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстваща терапия и периодично след това. Диуретиците могат да увеличат риска от нефротоксичност на НСПВС.

Антиагреганти и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI): Повишен риск от стомашно-чревно кървене (вижте раздел 4.4).

Сърдечни гликозиди: НСПВС могат да обострят сърдечната недостатъчност, да намалят гломерулната филтрация и да повишат плазмените нива на гликозидите.

Циклоспорин: Повишен риск от нефротоксичност.

Кортикостероиди: Увеличен риск от стомашно-чревни язви и кървене (вижте раздел 4.4).

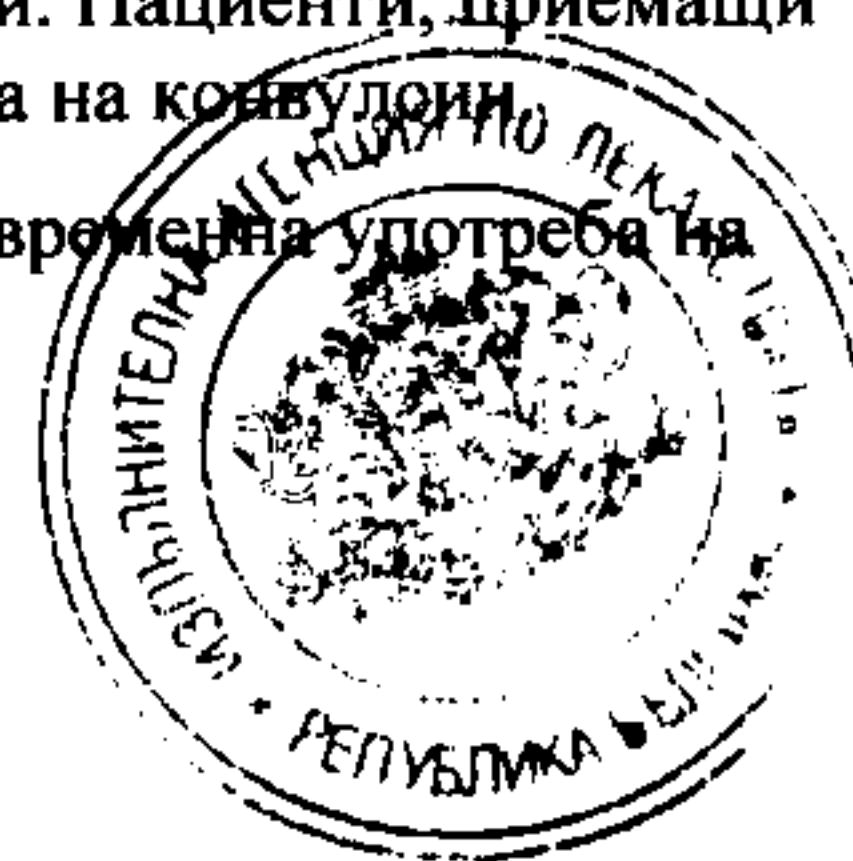
Литий: Понижено елиминиране на литий.

Метотрексат: Намалена степен на отделяне на метотрексат.

Мифепристон: НСПВС не трябва да се използват до 8-12 дни след приложение на мифепристон, тъй като НСПВС могат да понижат ефекта на мифепристон.

Хинолонови антибиотици: Данни от проучвания върху животни сочат, че НСПВС могат да увеличат риска от конвулсии, свързани с хинолоновите антибиотици. Пациенти, приемащи НСПВС и хинолони, може да са изложени на повишен риск от поява на конвулсии.

Такролимус: Вероятно повишен риск от нефротоксичност при едновременна употреба на НСПВС с такролимус.



Зидовудин: Повишен риск от хематологична токсичност при едновременна употреба на НСПВС и зидовудин. Има данни за увеличен риск от хемартрози и хематоми при HIV (+) хемофилици, лекувани едновременно със зидовудин и ибупрофен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на този продукт при бременност.

Парацетамол

Значителен обем данни при бременни жени не показват нито малформативна, нито фето/неонатална токсичност. Резултатите от епидемиологичните проучвания върху неврологичното развитие на деца с експозиция на парацетамол *in utero* не са убедителни.

Ибупрофен

Потискането на простагландиновия синтез може да повлияе неблагоприятно бременността и/или ембрио/феталното развитие. Данни от епидемиологични проучвания показват повишен риск от недоизносване и сърдечни малформации и гастросхизис след употреба на инхибитори на простагландиновия синтез в ранен етап на бременността. Абсолютният риск от сърдечни малформации е бил повишен от под 1% на около 1,5 %. Счита се, че рискът се повишава при високи дози и продължително лечение. При проучвания с животни приложението на инхибитори на простагландиновия синтез води до пре- и пост-имплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. Освен това се съобщава за повишена честота на вродени малформации, включително сърдечно-съдови, при животни, приемали инхибитори на простагландиновия синтез по време на органогенезата.

От 20-тата седмица на бременността нататък, употребата на ибупрофен може да причини олигохидрамнион поради бъбречна дисфункция на плода. Това може да се случи скоро след начало на лечението и обикновено е обратимо след преустановяване на лечението. Като допълнение към това, има докладвани случаи на свиване на дуктус артериозус след лечение във втория триместър, като повечето такива случаи се разрешават след преустановяване на лечението. Ибупрофен не трябва да се използва през първия и втория триместър от бременността, освен при категорична необходимост. Ако ибупрофен се използва от жени, които се опитват да забременеят или през първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да бъде максимално ниска и продължителността на лечение възможно най-кратка. Необходимо е да се обмисли пренатален мониторинг за олигохидрамнион и дуктус артериозус след излагане на ибупрофен в продължение на няколко дни от 20-та гестационна седмица нататък. Приемът на ибупрофен следва да бъде преустановен, ако олигохидрамнион или дуктус артериозус бъдат установени.

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

- кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на феталния дуктус артериозус и белодробна хипертензия);
- бъбречна дисфункция (вижте по-горе).

Майката и новороденото в края на бременността от:

- възможно удължаване на времето на кърмене, антиагрегантен ефект, който може да се наблюдава дори в много ниски дози;



- потискане на маточните контракции и забавено или удължено раждане.

Следователно, ибупрофенът е противопоказан през третия триместър на бременността (вижте раздел 4.3 и 5.3).

Поради това, ако е възможно, употребата на този продукт следва да бъде избягвана през първите шест месеца на бременността и е противопоказана през последните три месеца от бременността (вижте раздел 4.3).

Кърмене

Ибупрофен и неговите метаболити преминават в много малки количества (0.0008% от майчината доза) в кърмата. Не са известни вредни въздействия върху бебетата.

Парацетамол се екскретира в кърмата, но не в количество, което да е от клинична значимост. Не са докладвани нежелани ефекти при кърмачета.

Поради това, не е необходимо прекъсване на кърменето за краткосрочно лечение с препоръчителната доза от този продукт.

Фертилитет:

Има ограничени доказателства, че лекарства, които инхибират цикло-оксигеназата/синтеза на простагландин може да влошат фертилитета при жени, като повлияят на овулацията и приемът им не е препоръчителен при жени, които се опитват да заченат. Това е обратимо при преустановяване на лечението. При жени, които срещат затруднения при забременяването или са подложени на изследвания за безплодие, преустановяване приемът на продукта следва да бъде обмислено.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможни са нежелани реакции като замаяност, сънливост, умора и зрителни нарушения, след прием на НСПВС. Пациентите, които имат такива реакции, не трябва да шофират или работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В клиничните проучвания с този продукт не са наблюдавани други нежелани реакции, различни от тези при самостоятелен прием на ибупрофен или парацетамол.

В таблицата по-долу са изброени нежеланите реакции от данните от проследяването на лекарствената безопасност, съобщавани при пациенти, приемали самостоятелно ибупрофен или парацетамол при краткосрочна и дългосрочна употреба.

Нежеланите реакции, които са свързани с използването само и единствено на ибупрофен или на парацетамол, са дадени по-долу, в табличен вид, според системо-органен клас и честота. Честотата се определя както следва: много чести (1/10), чести (1/100 до <1/10), нечести (1/1000 до <1/100), редки (1/10 000 до <1/1000), много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Хематопоетични нарушения ¹
Нарушения на имунната система	Нечести	Хиперчувствителност, с пруритус и уртикария ²
	Много редки	Тежки реакции на свръхчувствителност. Симптомите могат да включват: оток на лицето, езика и ларинкса, диспнея, тахикардия, хипотония (анафилаксия, ангиоедем или тежък шок) ²
Психични нарушения	Много редки	Обърканост, депресия и халюцинации.
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие и замаяност.
	Редки	Парестезии.
	Много редки	Асептичен менингит ³ , оптичен невритис и сънено състояние
Нарушения на очите	Много редки	Зрително нарушение.
Нарушения на ухото и лабиринта	Много редки	Тинитус и вертиго.
Сърдечни нарушения	Чести	Оток
	Много редки	Сърдечна недостатъчност.
	С неизвестна честота	Синдром на Kounis
Съдови нарушения	Много редки	Високо кръвно налягане ⁴
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Дихателна реактивност, включително: астма, обостряне на астма, бронхоспазм и диспнея ²
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, повръщане, диария, диспепсия, гадене, стомашен дискомфорт ⁵
	Нечести	Пептична язва, перфорация или стомашно-чревен кръвоизлив, със симптоми на мелена ⁶ , язви в устата, обостряне на улцерозен колит и болест на Крон ⁷ , гастрит, панкреатит, подуване и запек.
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Нарушена чернодробна функция, хепатит и жълтеница ⁸



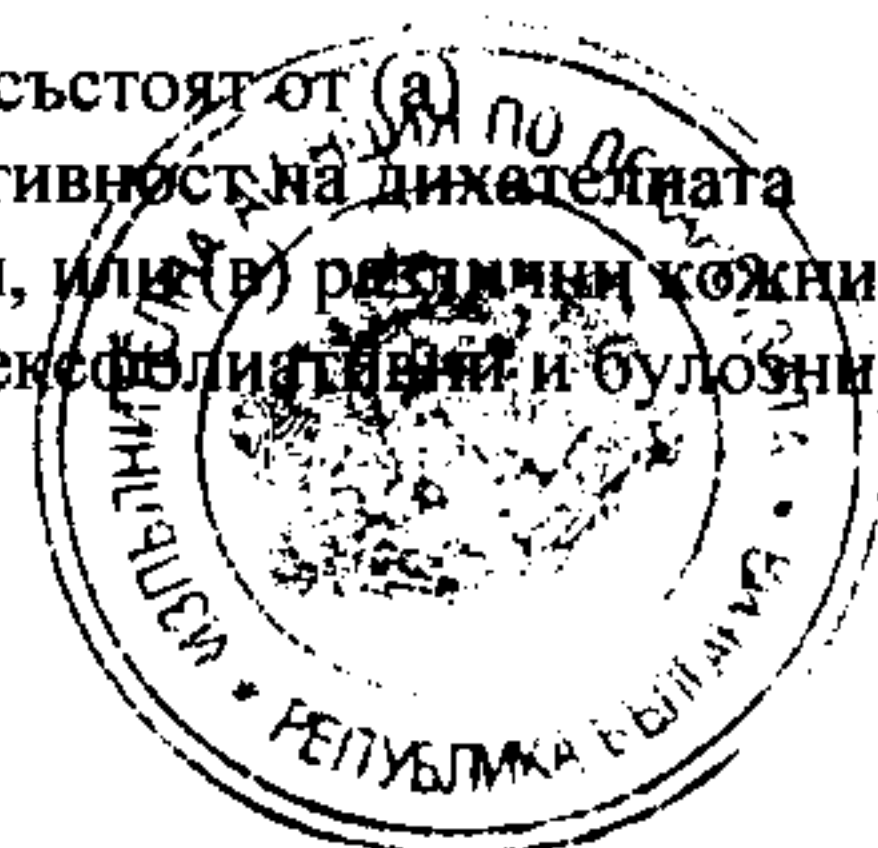
Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Хиперхидроза
	Нечести	Обриви от различен тип ²
	Много редки	Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи ексфолиативни дерматози, булезни реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), еритема мултиформе, и токсична епидермална некролиза (TEN) ² , Пурпура.
	С неизвестна честота	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром) остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП). Реакции на фоточувствителност.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Нефротоксичност в различни форми, включително интерстициален нефрит, нефротичен синдром и остра и хронична бъбречна недостатъчност ⁹ .
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много редки	Умора и неразположение.
Изследвания	Чести	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза. Отклонения в изследвания на чернодробната функция. Повишен креатинин в кръвта, повишена урея в кръвта.
	Нечести	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, понижен хемоглобин и повишени тромбоцити.

Описание на избраните нежелани лекарствени реакции

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

Първите признаци са висока температура, болки в гърлото, повърхностни язви по устата, грипоподобни симптоми, силна отпадналост, необяснимо кървене и синини, и кървене от носа.

² Има съобщения за реакции на свръхчувствителност. Те могат да се състоят от (а) неспецифични алергични реакции и анафилаксия, (б) повишена реактивност на дихателната система, напр. астма, влошаване на астма, бронхоспазъм или диспнея, или (в) различни кожни реакции, напр. пруритус, уртикария, пурпура, ангиоедем и по-рядко ексфолиативни и булезни



дерматози (включително токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе).

³Патогенният механизъм на индуцирания от лекарства асептичен менингит не е напълно разбран. Все пак, наличните данни относно асептичен менингит, свързан с НСПВС, сочат към реакция на свръхчувствителност (поради времевата връзка с приема на лекарството, както и изчезване на симптомите след преустановяване приема на лекарството). Следва да се отбележат и единичните случаи на асептичен менингит при пациенти със съществуващи автоимунни разстройства (като например, Системен лупус еритематозус и смесени заболявания на съединителната тъкан) по време на лечението с ибупрофен, като симптомите са: схванат врат, главоболие, гадене, повръщане и загуба на ориентация са били наблюдавани (вижте раздел 4.4).

⁴Въз основа на клиничните изследвания можем да предположим, че употребата на ибупрофен, особено при високи дози (2400 mg/ден) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например инфаркт на миокарда или инсулт) (вижте раздел 4.4).

⁵Страничните действия, които се наблюдават, най-често са гастроинтестинални по своя характер.

⁶Понякога са с фатален изход, особено при хора в старческа възраст.

⁷ Вижте раздел 4.4.

⁸При предозиране, парацетамолът може да причини остра чернодробна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза и увреждане на черния дроб (вижте раздел 4.9).

⁹ Особено при дългосрочна употреба, свързана с повишената серумна уреа и оток.

Също така, включва и папиларна некроза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
София 1303, ул. "Дамян Груев" 8
Tel: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Парацетамол

Предозирането с парацетамол може да доведе до увреждане на черния дроб, което може да бъде фатално.

Някои пациенти може да са изложени на повишен риск от увреждане на черния дроб от токсичност на парацетамол.

Рисковите фактори включват:

- пациенти с чернодробно заболяване;
- пациенти в старческа възраст;
- малки деца;



- пациенти на продължително лечение с карбамазепин, фенobarбитон, фенитоин, примидон, рифампицин, жълт кантарион или други лекарства, които индуцират чернодробните ензими;
- пациенти, които редовно консумират етанол в повече от препоръчителните количества;
- пациенти с дефицит на глутатиона, напр. хранителни разстройства, кистозна фиброза, HIV инфекция, недोхранване, кахексия.

Симптоми

Симптомите на предозиране с парацетамол обикновено се появяват през първите 24 часа и могат да включват: преbledняване, гадене, повръщане, анорексия и коремна болка или пациентите могат да бъдат асимптоматични.

Предозирането с парацетамол може да причини некроза на чернодробните клетки, която вероятно да предизвика пълна и необратима некроза, водеща до хепатоцелуларна недостатъчност, метаболитна ацидоза и енцефалопатия, които могат да доведат до кома и смърт. Едновременно с това се наблюдават повишени нива на чернодробните трансаминази (AST, ALT), лактат дехидрогеназа и билирубин заедно с повишени нива на протромбин, които могат да се появят 12 до 48 часа след приложението.

Вероятно е увреждане на черния дроб при пациенти, които са приели повече от препоръчаните количества парацетамол. Счита се, че излишните количества токсичен метаболит се свързват необратимо с чернодробната тъкан.

Чернодробно увреждане може да се наблюдава след 12 до 48 часа след приема, когато се наблюдават отклонения в резултатите от изследвания на чернодробната функция. Може да се появят аномалии в метаболизма на глюкозата и метаболитна ацидоза. При тежко отравяне чернодробната недостатъчност може да премине в енцефалопатия, кръвоизлив, хипогликемия, мозъчен оток и смърт. При болка в кръста, хематурия и протеинурия се предполага остра бъбречна недостатъчност с остра тубулна некроза, които могат да се развият дори и при отсъствие на тежко чернодробно увреждане. Има съобщения за аритмии и панкреатит.

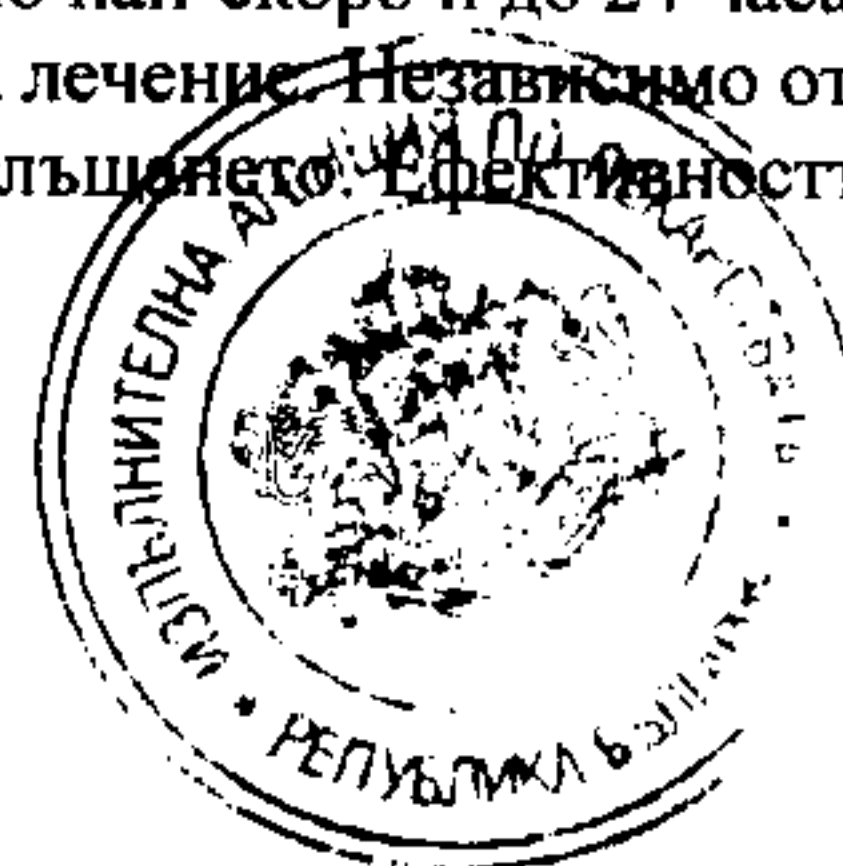
Лечение

Процедура при спешни случаи:

Незабавното лечение е от съществено значение при предозиране с парацетамол. Дори и при отсъствие на тежко изяви ранни симптоми, пациентите трябва незабавно да бъдат транспортирани в болница за оказване на спешна помощ. Симптомите могат да бъдат ограничени до гадене или повръщане и е възможно да не отразяват тежестта на предозирането или риска от органна увреда. Лечението трябва да бъде в съответствие с установените терапевтични препоръки. Трябва да се приложи симптоматично лечение.

Необходимо е вземане на кръвни проби за определяне на началната плазмена концентрация на парацетамол. В случай на еднократно остро предозиране, плазмената концентрация на парацетамол трябва да се измери 4 часа след приема (измерването на концентрациите на по-ранен етап не дава надеждна информация). Прилагане на активен въглен трябва да се обмисли, ако свръхдозата парацетамол е била погълната през предходния час.

Лечение с антидота N-ацетилцистеин трябва да се приложи възможно най-скоро и до 24 часа след прием на парацетамол в съответствие с националните насоки за лечение. Независимо от това максимален протективен ефект се наблюдава до 8 часа след поглъщането. Ефективността на антидота намалява рязко след този период.



При необходимост на пациента трябва да се приложи интравенозно N-ацетилцистеин, в съответствие с установената схема на приложение. При липса на повръщане, перорално приложен метионин може да бъде подходяща алтернатива в извънболнични ситуации.

Лечението на пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция 24 часа след поглъщането трябва да потърсят медицински съвет от специалист по отравяне и да бъдат лекувани в съответствие с терапевтичните препоръки.

Ибупрофен

При деца приемът на повече от 400 mg/kg ибупрофен може да доведе до възникване на симптоми. При възрастни ефектът доза-отговор е по-слабо изразен.

Полуживотът при предозиране е 1,5-3 часа.

Симптоми

Повечето пациенти, приели клинично значими количества НСПВС, развиват най-вече гадене, повръщане, епигастрална болка или по-рядко диария. Шум в ушите, главоболие и стомашно-чревно кървене също са възможни. При по-сериозни отравяния се наблюдава токсичност от страна на централна нервна система, изразяваща се в световъртеж, сънливост, понякога възбуда и дезориентация или кома. Понякога пациентите получават гърчове. При сериозни отравяния може да настъпи метаболитна ацидоза и удължаване на протромбиново време / INR, свързано вероятно с намеса във функциите на циркулиращите фактори на кръвосъсирването. Може да се наблюдава остра бъбречна недостатъчност и чернодробно увреждане, ако са придружени от дехидратация. Възможно е обостряне на астмата при астматици.

Лечение

Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо, като следва да включва поддържане проходимостта на дихателните пътища и проследяване на сърдечните и жизнените показатели до стабилизиране на пациента. До един час след прием на потенциално токсични количества на пациента може да се приложи перорално активен въглен. Честите или продължителни конвулсии трябва да се третират с диазепам или лоразепам за интравенозно приложение. При астма трябва да се прилагат бронходилататори.

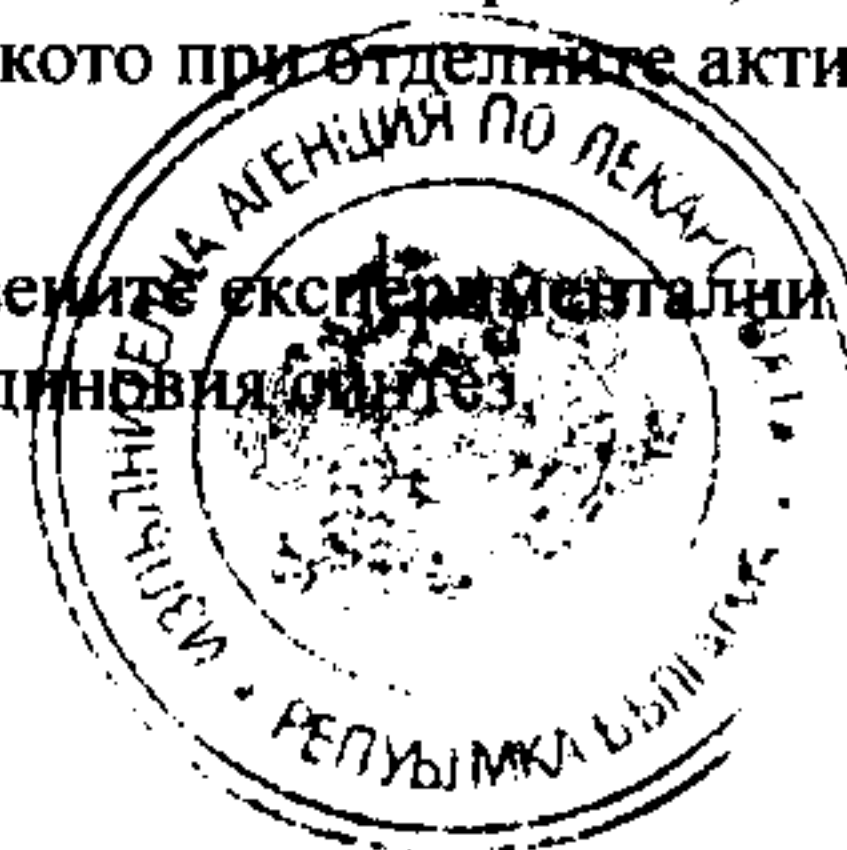
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нервна система, аналгетици. Други аналгетици и антипиретици; Анилиди; парацетамол, комбинации с изключение на психолептици.
АТС код: N02BE51

Фармакологичното действие на ибупрофен и парацетамол се различава по отношение на мястото и начина на действие. Тези допълващи се механизми на действие са синергични, което води до по-изразена антиноцицепция и антипиретичен ефект, отколкото при отделните активни вещества, приложени самостоятелно.

Ибупрофен е НСПВС, което е доказало ефективността си в обикновените експериментални модели на възпаление при животни чрез инхибиране на простагландиновия синтез.



Простагландините сенситизират ноцицептивните аферентни нервни окончания към медиаторите, например брадикинин. Поради това ибупрофен предизвиква аналгетичен ефект чрез периферна инхибиция на циклоксигеназа-2 (COX-2) изоензима, което последващо води до намалена сенситизация на ноцицептивните нервни окончания. Наблюдавано е също, че ибупрофен инхибира индуцираната левкоцитна миграция към възпалените зони. Ибупрофен има отчетливо действие в гръбначния стълб, отчасти към инхибирането на COX. Антипиретичните ефекти на ибупрофен се проявяват чрез централно инхибиране на простагландините в хипоталамуса. Ибупрофен инхибира обратимо тромбоцитната агрегация. При хора ибупрофен намалява болката, подуването и повишената температура поради възпаление.

Данни от експериментални проучвания показват, че ибупрофен може конкурентно да инхибира ефекта на ниска доза ацетилсалицилова киселина върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат едновременно. В едно проучване, при прилагане на единична доза ибупрофен 400 mg в рамките на 8 часа преди или в рамките на 30 минути след прием на ацетилсалицилова киселина с незабавно освобождаване (81 mg), е наблюдавано намаляване на ефекта на ацетилсалициловата киселина върху образуването на тромбосан или тромбоцитната агрегация. Макар и да съществува несигурност по отношение на екстраполирането на тези данни в клиничната практика, вероятността редовната, дългосрочна употреба на ибупрофен да понижи кардиопротективното действие на ацетилсалицилова киселина в ниска доза не може да бъде изключена. Значимо от клинична гледна точка действие се смята за вероятно при употреба на ибупрофена, от време-навреме (вижте раздел 4.5).

Точният механизъм на действие на парацетамол не е напълно изяснен; въпреки това има значителни доказателства в подкрепа на хипотезата за централен антиноцицептивен ефект. Различни биохимични изследвания показват инхибиране на централната активност на COX-2.

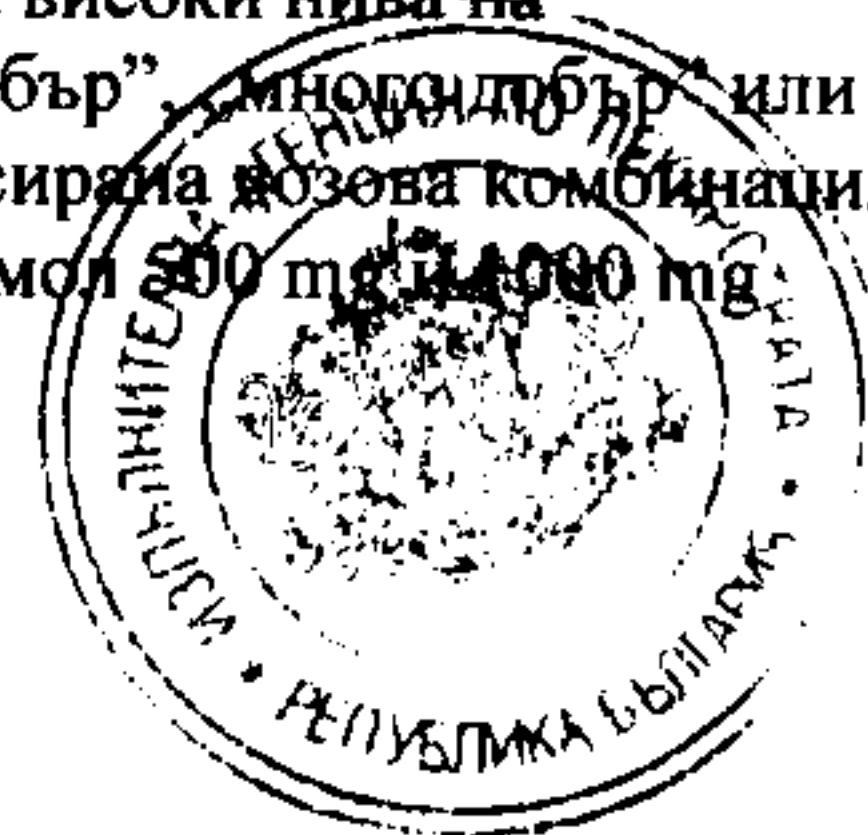
Парацетамол може също да стимулира активността на низходящите пътища на 5-хидрокситриптам (серотонин), които инхибират ноцицептивното предаване на сигнал в гръбначния мозък. Наличните данни показват, че парацетамол оказва много слаб инхибиторен ефект върху периферните изоензими на COX-1 и 2.

Клиничната ефикасност на ибупрофен и парацетамол е била показана при болка, свързана с главоболие, зъбобол и дисменорея, както и висока температура; нещо повече, ефикасността е била демонстрирана при пациенти с болка и висока температура, свързани с настинка и грип и болкови модели като възпалено гърло, мускулна болка или увреждания на меките тъкани и болки в гърба.

Този продукт е особено подходящ при болка, за която е необходимо по-силно облекчаващо средство от ибупрофен 400 mg или парацетамол 1000 mg самостоятелно, както и по-бързо действащо средство от ибупрофен.

Провеждани са рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания с тази комбинация, като е използван модел на болката след дентална операция. Проучванията са показали, че:

- Този продукт е по-ефективен при облекчаване на болката, отколкото парацетамол 1000 mg ($p < 0,0001$) и ибупрофен 400 mg ($p < 0,05$), които са от клинична и статистическа значимост;
- Продължителността на аналгетичния ефект е била значително по-голяма при този продукт (8,4 часа) от тази на парацетамол 500 mg (4 часа, $p < 0,0001$) или 1000 mg (5,2 часа, $p < 0,0001$).
- Общата оценка на изпитваното лекарство от участниците е показала високи нива на удовлетвореност, като 88,0% от тях са оценили този продукт като „добър“, „много добър“ или „отличен“ по отношение облекчаването на болката. Продуктът с фиксираната дозова комбинация е имал значително по-добре действие от ибупрофен 200 mg, парацетамол 500 mg и 400 mg ($p < 0,0001$ във всички случаи).



Дозата в една филмирана таблетка на този продукт облекчава по-ефективно болката отколкото комбинацията от парацетамол 1000 mg / кодеинов фосфат 30 mg ($p=0,0001$), и е наблюдавано, че е по-малко ефективна от комбинацията между ибупрофен 400 mg и кодеинов фосфат 25,6 mg.

Този продукт има бързо начало на действието, с „потвърдено осезаемо облекчение на болката”, постигнато за средно 15,6 минути (доза от 1 таблетка) или 18,3 минути (доза от 2 таблетки), което е по-бързо отколкото при ибупрофен 200 mg (30,1 минути, $p<0,001$), ибупрофен 400 mg (23,8 минути, $p=0,0001$) и парацетамол 500 mg (23,7 минути, $p=0,0001$). „Съществено облекчение на болката” при този продукт е постигнато за средно 39,3 минути (доза от 1 таблетка) или 44,6 минути (доза от 2 таблетки), което е значително по-бързо отколкото при ибупрофен 200 mg (80,0 минути, $p<0,0001$), ибупрофен 400 mg (70,5 минути, $p=0,001$), парацетамол 500 mg (50,4 минути, $p=0,001$) и парацетамол 1000 mg (45,6 минути, $p<0,05$).

Проведени са и други рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания с тази комбинация, като е използван модел на болката след дентална операция. Проучванията са показали, че:

- Този продукт е по-ефективен при облекчаване на болката от парацетамол 1000 mg ($p<0,0001$) и ибупрофен 400 mg ($p<0,05$).
- Продължителността на аналгетичния ефект е била значително по-голяма при този продукт (9,1 часа), отколкото при парацетамол 500 mg (4 часа) или 1000 mg (5,2 часа).
- Общата оценка на изпитваното лекарство от участниците е показала високи нива на удовлетвореност, като 93,2% от тях са оценили продукта като „добър”, „много добър” или „отличен” по отношение облекчаването на болката. Продуктът с фиксирана дозова комбинация е имал значително по-добре действие от парацетамол 1000 mg ($p<0,0001$).

Друго рандомизирано, двойносляпо клинично проучване е проведено с този продукт за лечение на хронична болка на коляното. Проучването е показало, че:

- Продуктът е по-ефективен при облекчаване на болката от парацетамол 1000 mg при краткосрочно ($p<0,01$) и дългосрочно лечение ($p<0,01$).
- Общата оценка на продукта от участниците е показала високи нива на удовлетвореност, като 60,2% от тях са оценили продукта като „добър” или „отличен” за дългосрочно лечение на болка в коляното. Продуктът е имал значително по-добро действие от парацетамол 1000 mg ($p<0,001$).

Този продукт облекчава по-ефективно болката отколкото комбинацията от парацетамол 1000 mg/кодеинов фосфат 30 mg ($p=0,0001$) и комбинацията между ибупрофен 400 mg и кодеинов фосфат 25,6 mg ($p=0,0001$).

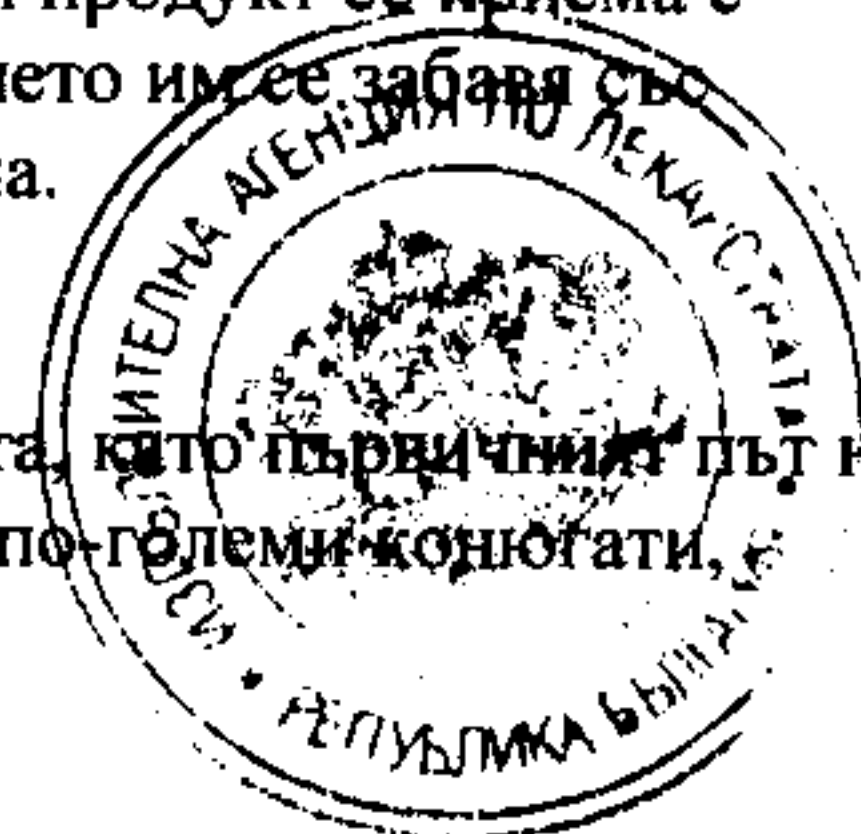
5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ибупрофен се абсорбира добре от стомашно-чревния тракт и се свързва във висок процент с плазмените белтъци. Ибупрофен се разтваря в синовиалната течност. Плазмените нива на ибупрофен от този продукт се установят след 5-та минута, като пиковите плазмени концентрации се достигат 1-2 часа след прием на гладно. Когато този продукт се приема с храна, пиковите плазмени нива на ибупрофен са по-ниски и достигането им се забавя със средно 25 минути, но като цяло степента на абсорбция е еквивалентна.

Биотрансформация

Ибупрофен се метаболизира в черния дроб до два основни метаболита, като първичният път на екскреция е чрез бъбреците, под формата или на метаболити, или на по-големи конюгати.



заедно с незначително количество ибупрофен. Екскрецията чрез бъбреците е бърза и в пълна степен. Елиминационният полуживот е около 2 часа.

При ограничени проучвания ибупрофен се отделя в кърмата в много ниски концентрации.

Не се наблюдават значими разлики във фармакокинетичния профил на ибупрофен при лица в старческа възраст.

Парацетамол се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт. Свързването с плазмените белтъци е незначително при обичайните терапевтични концентрации, въпреки че зависи от дозата. Плазмените нива на парацетамол от този продукт се установяват на 5-та минута, като пикови плазмени концентрации се достигат 0,5-0,67 часа след прием на гладно. Когато този продукт се приеме на гладно, пиковите плазмени нива са по-ниски и се достигат със средно 55 минути по-бавно, но като цяло степента на абсорбция е еквивалентна.

Парацетамол се метаболизира в черния дроб и се отделя в урината, главно като глюкуронидни и сулфатни конюгати, като около 10% са глутатионни конюгати. По-малко от 5% се елиминира като непроменен парацетамол. Елиминационният полуживот е около 3 часа.

Малък хидроксилиран метаболит, който обикновено се образува в много малки количества от оксидази със смесени функции в черния дроб и се детоксикира чрез конюгация с чернодробен глутатион, може да акумулира след предозиране с парацетамол и да причини увреждане на черния дроб.

Не се наблюдават значими разлики във фармакокинетичния профил на парацетамол при лица в старческа възраст.

Бионаличността и фармакокинетичният профил на ибупрофен и парацетамол, приети под формата на този лекарствен продукт, не се променя, когато се приемат в комбинация като еднократна или многократни дози.

Този лекарствен продукт е произведен чрез технология, която позволява едновременното освобождаване на ибупрофен и парацетамол, за да може активните съставки да окажат комбиниран ефект.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичният профил на безопасност на ибупрофен и парацетамол е установен при проучванията с животни и от продължителния клиничен опит при хора. Няма нови предклинични данни, които са от значение за предписващия лекар, освен представените в настоящата Кратка характеристика на продукта.

Парацетамол

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Кроскармелоза натрий

Микрокристална целулоза



Колоиден безводен силициев диоксид (E551)

Магнезиев стеарат

Стеаринова киселина

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)

Титаниев диоксид (E171)

Талк (E553b)

Макрогол 4000 (E1521)

Калиев алуминиев силикат (E555)

Полисорбат (E433)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVdC алуминий/хартия, защитена от деца блистерна опаковка, съдържаща:

4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 32 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reckitt Benckiser (Romania) S.R.L.



48 Iancu de Hunedoara Boulevard, Building Crystal Tower
11th Floor, District 1, Bucharest, Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20240187

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

15.07.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

март, 2025

