

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	22200009
Разрешение №	70411 06-11-2025
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лекадол Комплекс 200 mg/500 mg филмирани таблетки
Lekadol Complex 200 mg/500 mg film-coated tablets

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 точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, продълговати, филмирани таблетки, с размери 19,7 mm x 9,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Лекадол Комплекс е показан при лица над 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Само за краткосрочна употреба.

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.

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

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.

Максималната доза е шест таблетки (1200 mg ибупрофен, 3000 mg парацетамол) за 24 часа.



Старческа възраст

Не са необходими специални корекции на дозата (вж. точка 4.4).

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

Педиатрична популация

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

Бъбречно увреждане

В случай на бъбречно увреждане (ниво на гломерулна филтрация 10-50 ml/min), еднократната доза не трябва да превишава 500 mg парацетамол (една таблетка) и интервалът между отделните дози трябва да бъде поне шест часа. За пациенти с тежко бъбречно увреждане, виж точка 4.3).

Чернодробно увреждане

При пациенти с нарушена чернодробна функция или синдром на Gilbert, дозата трябва да се намали или да се увеличи интервала между приемите. Дневната доза не трябва да надвишава 2 g парацетамол (4 таблетки). За пациенти с тежко чернодробно увреждане, вижте точка 4.3)

Дневната доза не трябва да превишава 2 g парацетамол/ден (4 таблетки) в следните клинични случаи:

- възрастни с тегло под 50 kg
- хроничен алкохолизъм
- дехидратация
- хронично недोхранване

Начин на приложение

За перорално приложение.

За да се намалят до минимум нежеланите реакции, пациентите трябва да приемат Лекадол Комплекс 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 точка 6.1.
- 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 рецидивираща пептична язва/хеморагия (два или повече отделни епизода на доказана улцерация или кръвоизлив) или анамнеза за такива.
- при пациенти с анамнеза или съществуваща стомашно-чревна улцерация/перфорация или кървене, включително във връзка с НСПВС (вж. точка 4.4).
- пациенти с нарушения на кръвосъсирването.
- при пациенти с тежко чернодробно увреждане, тежко бъбречно увреждане или тежка сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA) (вж. точка 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



- (вж. точка 4.5).
- при едновременна употреба с други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол – повишен риск от сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.5).
 - през последния триместър от бременността, поради риск от преждевременно затваряне на дуктус артериозус на фетуса с възможна белодробна хипертония (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ибупрофен

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

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 (вж. точка 4.3).

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 събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене), особено ако е необходим прием на ибупрофен във високи дози (2400 mg/ден).

Стомашно-чревно кървене, улцерация и перфорация

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 (вж. точка 4.3) и при пациенти в старческа възраст. Тези пациенти трябва да започнат лечение с най-ниската възможна доза. Комбинирана терапия с протективни средства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа) трябва да се обмисли при тези пациенти, а също и при пациенти, нуждаещи се от едновременно прием на ниски дози ацетилсалицилова киселина, или други лекарствени продукти, повишаващи риска от стомашно-чревни събития (вж. по-долу и точка 4.5).

Пациенти с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено в старческа възраст, трябва да съобщават всички необичайни абдоминални симптоми (особено стомашно-чревно кървене), особено 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 (вж. точка 4.5).

При появата на стомашно-чревно кървене или улцерация при пациенти, приемащи ибупрофен-съдържащи лекарствени продукти, лечението трябва да се прекрати. НСПВС трябва да се предписват с повишено внимание на пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Крон), тъй като тези състояния могат да се обострят (вж. точка 4.8).

СЛЕ и смесена съединително-тъканна болест

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

Тежки кожни реакции

Много рядко се съобщава за тежки кожни реакции, някои с фатален изход, в това число ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза при употребата на НСПВС (вж. точка 4.8). Пациентите са изложени на по-висок риск от тези реакции в началото на лечението, появата на реакцията в повечето случаи се наблюдава в първия месец от терапията. Докладвани са случаи на остра, генерализирана, екзантематозна пустулоза (AGEP), свързани с употребата на ибупрофен съдържащи лекарствени продукти. Употребата на този лекарствен продукт трябва да се преустанови още при първата поява на признаци и симптоми на тежки кожни реакции, като кожен обрив, лезии на лигавицата или някакъв друг симптом на свръхчувствителност.

Нарушен фертилитет при жени

Вж. точка 4.6.

Маскиране на симптомите на подлежащите инфекции

Ибупрофен може да маскира симптомите на инфекция, което може да доведе до забавяне на започване на подходящо лечение и по този начин да влоши изхода от инфекцията. Това се наблюдава при бактериална пневмония, придобита в обществото, както и при бактериалните усложнения на варицела. Когато ибупрофен се прилага за лечение на повишена температура или за облекчаване на болката във връзка с инфекция, се препоръчва наблюдение на инфекцията. При извънболнични условия пациентът трябва да се консултира с лекар, ако симптомите персистират или се влошават.



Парацетамол

Необходимо е повишено внимание, ако парацетамол се предписва при пациенти с:

- бъбречно увреждане
- чернодробно увреждане
- синдром на Gilbert
- остър хепатит
- глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит
- злоупотреба с алкохол/хроничен алкохолизъм
- хронично недोхранване, нисък индекс на телесна маса, анорексия
- дехидратация
- едновременно приложение на лекарствени продукти, които засягат чернодробната функция (виж точка 4.5)

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

Рискът от предозиране с парацетамол е повишен при пациенти с нециротично алкохолно чернодробно увреждане. В случай на хроничен алкохолизъм, се препоръчва повишено внимание (виж също точка 4.2). По време на лечението с парацетамол, не трябва да се приема алкохол.

Пациентите трябва да бъдат предупредени да не приемат едновременно и други продукти, съдържащи парацетамол, поради риск от тежко чернодробно увреждане в случай на предозиране (виж точка 4.3 и 4.9).

Еднократно прилагане на парацетамол в доза, неколнократно надвишаваща максималната дневна доза, може сериозно да увреди черния дроб. В такива случаи няма загуба на съзнание. Независимо от това, в случай на предозиране трябва да се потърси незабавна медицинска помощ дори пациентът да се чувства добре, тъй като има риск от тежко, забавено и необратимо увреждане на черния дроб (виж точка 4.9).

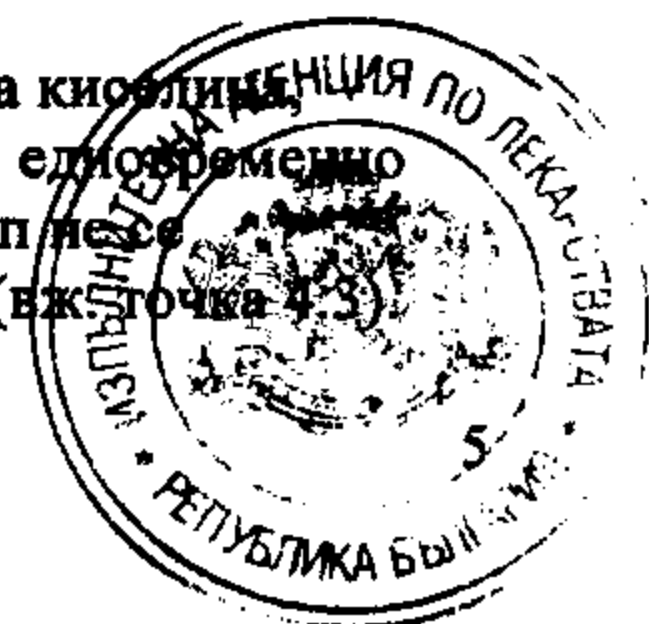
Предшестващо чернодробно заболяване увеличава риска от увреждане на черния дроб, свързано с парацетамол. Пациентите, които са имали нарушена чернодробна или бъбречна функция, трябва да потърсят съвет от лекар преди употребата на този лекарствен продукт.

При пациенти с изчерпани нива на глутатион, употребата на парацетамол може да увеличи риска от метаболитна ацидоза (виж точка 4.9).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

- ацетилсалицилова киселина (освен ако ниска доза ацетилсалицилова киселина, непревишаваща 75 mg дневно, е предписана от лекар, виж по-долу): едновременно приложение на ибупрофен и ацетилсалицилова киселина по принцип не се препоръчва, поради възможно увеличаване на нежеланите реакции (виж точка 4.3)



- други НСПВС, включително селективни инхибитори на цикло-оксигеназа-2, тъй като могат да увеличат риска от нежелани реакции (вж. точка 4.3).

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

Този лекарствен 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, като варфарин (вж. точка 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 предвид 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 адекватно 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 (вж. точка 4.4).
- ацетилсалицилова киселина (ниска доза, непревишаваща 75 mg дневно): експериментални данни показват, че ибупрофен може конкурентно да инхибира ефекта на ниските дози ацетилсалицилова киселина върху 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 кардиопротективния ефект на ниски дози ацетилсалицилова киселина. Не се очаква клинично значим ефект при нередовна употреба на ибупрофен (вж. точка 5.1).
- сърдечни гликозиди: НСПВС могат да обострят сърдечната недостатъчност, да намалят гломерулната филтрация и да повишат плазмените нива на гликозидите.
- Холестирамин: Едновременната употреба на ибупрофен и холестирамин може да намали абсорбцията на ибупрофен в стомашно-чревния тракт. Въпреки това, клиничната значимост е неясна.
- циклоспорин: повишен риск от нефротоксичност.
- кортикостероиди: увеличен риск от стомашно-чревни язви и кървене (вж. точка 4.4).
- диуретици: понижен диуретичен ефект. Диуретиците могат да повишат риска от нефротоксичност на НСПВС.
- литий: понижено елиминиране на литий.
- метотрексат: намалена степен на елиминиране 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.

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

- **Флуклоксацилин:** необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба на флуклоксацилин и парацетамол, тъй като едновременният прием се свързва с метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика, особено при пациенти с рискови фактори (вж. точка 4.4).
- **Хлорамфеникол:** повишена плазмена концентрация на хлорамфеникол.
- **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/антикоагуланти:** 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.
- **Зидовудин:** повишена честота на неутропения. Затова, парацетамол и зидовудин трябва да се прилагат едновременно само по лекарско предписание.
- **Пробенецид:** конюгацията на парацетамол с глюкуронова киселина се инхибира, което води до намаляване на клирънса на парацетамол с приблизително 50%. При пациентите, които приемат едновременно пробенецид, трябва да се има предвид намаляване на дозата на парацетамол.
- **Хепатотоксични субстанции (виж точка 4.4).** Хепатотоксичността на парацетамол може да бъде усилена от едновременното приложение на лекарствени продукти, които засягат черния дроб, като барбитурати, трициклически антидепресанти и алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

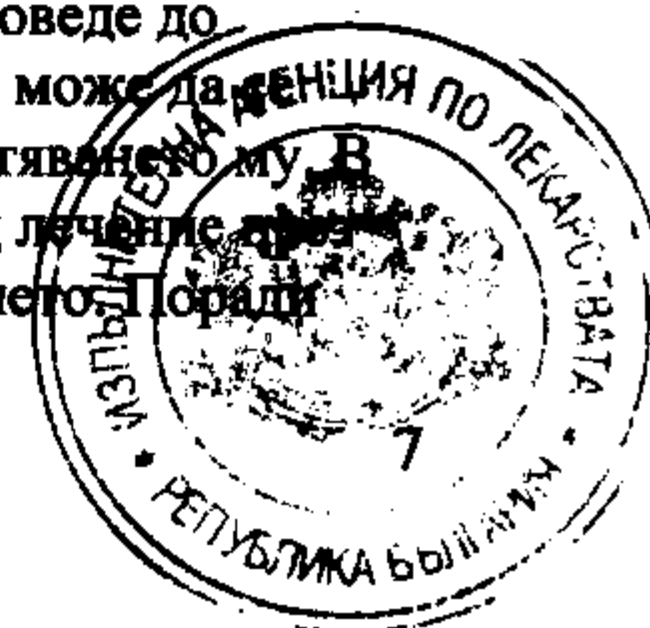
Бременност

Няма опит от употребата на ибупрофен/парацетамол 200 mg/500mg филмирани таблетки при хора по време на бременност.

От наличието на 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-та седмица на бременността нататък, употребата на ибупрофен може да доведе до олигохидрамнион в резултат от нарушена функция на бъбреците на плода. Това може да се прояви скоро след началото на лечението и обикновено е обратимо след прекратяването му. В допълнение, има съобщения за случаи на стесняване на *ductus arteriosus* след лечение през втория триместър, повечето от които са се възстановили след спиране на лечението. Поради



тази причина, 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. Пренаталното проследяване за олигохидрамнион и стеснение на *ductus arteriosus* трябва да се има предвид след експозиция на ибупрофен в продължение на няколко дни от 20-та гестационна седмица нататък. Ибупрофен трябва да бъде спрял, ако се установи наличие на олигохидрамнион или стеснение на *ductus arteriosus*.

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

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

майката и новороденото в края на бременността от:

- възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се наблюдава дори в много ниски дози;
- потискане на маточните контракции и забавено или удължено раждане.

Следователно, ибупрофен/парацетамол 200 mg/500mg филмирани таблетки е противопоказан през третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

От наличието на 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. Ако е необходимо от клинична гледна точка, парацетамол може да се прилага по време на бременност, но трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-кратко време и с възможно най-ниската честота.

Кърмене

Ибупрофен и неговите метаболити могат да преминат в много малки количества (0,0008% от майчината доза) в кърмата. Тъй като за сега не са известни увреждащи ефекти върху кърмачетата, прекъсване на кърменето обикновено не е необходимо по време на краткосрочно лечение с ибупрофен с препоръчителната доза.

След перорално приложение, парацетамол се екскретира в кърмата в клинично незначително количество. Според публикуваните данни, кърменето не е противопоказано. Следователно, парацетамол може да се използва съгласно препоръките по време на кърмене.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лекадол Комплекс не влияе или има само незначително влияние 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

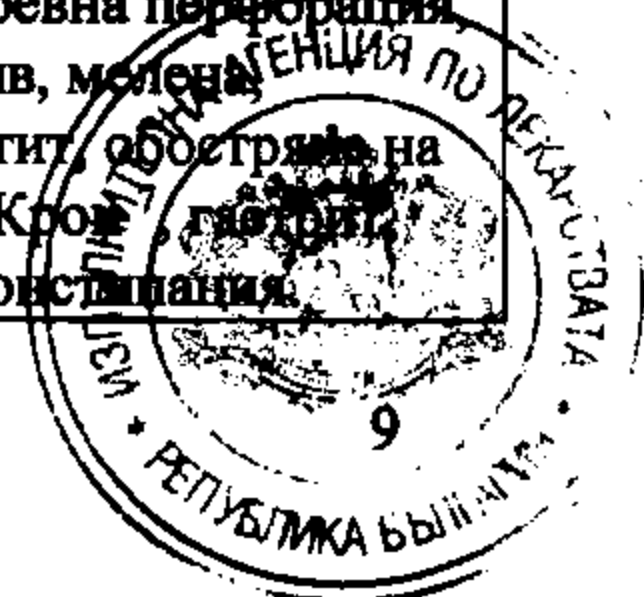


В клиничните проучвания с ибупрофен/парацетамол не са наблюдавани други нежелани реакции, различни от тези при самостоятелен прием на ибупрофен или парацетамол.

Табличен списък на нежеланите реакции

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 са дадени по-долу, в табличен вид според системо-органна класификация и честота. Честотата се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ 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	Хематопоеични нарушения ¹
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност с уртикария и пруритус 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 .
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота	Метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина ¹⁰
Психични нарушения	Много редки	Обърканост, депресия, халюцинации
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие, замаяност
	Много редки	Асептичен менингит ³ , парестезия, оптичен неврит, сомнолентност.
Нарушения на очите	Много редки	Зрително нарушение
Нарушения на ухото и лабиринта	Много редки	Тинитус, вертиго
Сърдечни нарушения	Много редки	Сърдечна недостатъчност, оток ⁴
Съдови нарушения	Много редки	Хипертония ⁴
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Реактивност на дихателната система, включително: астма, изостряне на астма, бронхоспазм, диспнея ² .
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, повръщане, диария, диспепсия, гадене, коремен дискомфорт ⁵
	Нечести	Пептична язва, стомашно-чревна перфорация, стомашно-чревен кръвоизлив, мелена, хематеза ⁶ , улцерозен стоматит, обостряне на улцерозен колит, болест на Крон, гастрит, панкреатит, флатуленция, констипация.



Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Нарушена чернодробна функция, хепатит, жълтеница ⁸ .
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Хиперхидроза
	Нечести	Обриви от различен тип ²
	Много редки	Тежки форми на кожни реакции. Булозни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза ² , ексфолиативни дерматози, пурпура
	С неизвестна честота	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), реакции на фоточувствителност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Нефротоксичност в различни форми, включително интерстициален нефрит, нефротичен синдром, остра и хронична бъбречна недостатъчност ⁹ .
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много редки	Умора, неразположение
Изследвания	Чести	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза, отклонения в изследвания на чернодробната функция след употреба на парацетамол Повишен креатинин в кръвта, повишена урея в кръвта
	Нечести	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, понижен хемоглобин, повишени тромбоцити.

Описание на избрани нежелни реакции

¹ Примерите 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 Докладвани са реакции на свръхчувствителност. Те може да са (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, ангиоедем и по-рядко ексфолиативни и булозни дерматози (включително токсична епидермална некролиза, синдром на Стивън-Джонсън и еритема мултиформе).

³ Патогенетичният механизъм на лекарство-индуцирания асептичен менингит не е напълно изяснен. Въпреки това, наличните данни от НСПВС-свързани асептични менингити насочва към реакция на свръхчувствителност (поради временно взаимодействие с приема на лекарството и изчезването им след спирането му). Трябва да се отбележи, че са наблюдавани единични случаи на асептичен менингит при пациенти със съществуващи автоимунни нарушения (като системен лупус еритематозус и смесена съединително-тъканна болест) по време на лечение с ибупрофен със симптоми като: схванат врат, главоболие, гадене, повръщане, треска или дезориентация (вж. точка 4.4).



⁴ Клинични 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 (например инфаркт на миокарда или инсулт) (вж. точка 4.4).

⁵ Най-често наблюдаваните нежелани събития са с гастро-интестинален произход.

⁶ Понякога фатални, особено в старческа възраст.

⁷ Вж. точка 4.4

⁸ Предозиране на парацетамол може да доведе до остра чернодробна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза и увреждане на черния дроб (вж. точка 4.9).

⁹ Особено при дългосрочна употреба, съпроводена с повишени серумни нива на урея и с едем. Включва също некроза на папилите.

¹⁰ Случаи на метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина, дължаща се на пироглутаминова ацидоза, са наблюдавани при пациенти с рискови фактори, използващи парацетамол (вж. точка 4.4). При тези пациенти е възможно да възникне пироглутаминова ацидоза вследствие на ниски нива на глутатион.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

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 диария. Нистагъм, замъглено зрение, шум в ушите, объркване, главоболие и стомашно-чревно кървене също са възможни. При по-сериозни отравяния се наблюдава токсичност от страна на централна нервна система, изразяваща се във вертиго, замаяване, сънливост, напрегнатост, унесеност, дезориентация, загуба на съзнание или кома. Понякога пациентите получават гърчове. Продължителната употреба на по-високи от препоръчаните дози, както и предозирането, може да доведе до бъбречна тубулна ацидоза и хипокалиемия. 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, чернодробно увреждане, хипотермия, хипотония, респираторна депресия и цианоза. 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 1 час след прием на потенциално токсичната доза, 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.

Парацетамол

Чернодробно увреждане при възрастни е възможно при прием на 10 g (еквивалентно на 20 таблетки) или повече парацетамол. Поглъщането на 5 g (еквивалентно на 10 таблетки) или



повече парацетамол може да доведе до чернодробно увреждане, ако при пациента съществува един или повече от рисковите фактори по-долу:

- а) пациентът е на продължителна терапия с карбамазепин, фенobarбитон, фенитоин, примидон, рифампицин, жълт кантарион или други лекарствени продукти, които индуцират чернодробните ензими.
- б) пациентът редовно консумира алкохол, повече от препоръчителните количества.
- в) пациентът вероятно има изчерпване на глутатион, напр. хранителни разстройства, кистична фиброза, ХИВ инфекция, недोхранване, кахексия.

Симптоми

Симптомите на предозирание с парацетамол в първите 24 часа включват пребледняване, гадене, повръщане, анорексия и коремна болка. 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

Незабавното лечение е от съществено значение при предозирание с парацетамол. Дори и при отсъствие на тежко изяви ранни симптоми, пациентите трябва спешно да бъдат приети в болница за оказване на незабавна помощ. Симптомите могат да бъдат ограничени до гадене или повръщане и е възможно да не отразяват тежестта на предозиранието или риска от органна увреда. Лечението трябва да бъде в съответствие с установените терапевтични препоръки.

Трябва да се има предвид лечение с активен въглен, ако предозиранието е настъпило в рамките на 1 час. Плазмената концентрация на парацетамол трябва да бъде измерена 4 часа или по-късно след поглъщане (измерването на концентрациите на по-ранен етап не дава надеждна информация).

Лечение с N-ацетилцистеин може да се приложи до 24 часа след прием на парацетамол, но 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 се провежда в съответствие с терапевтичните препоръки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нервна система, аналгетици. Други аналгетици и антипиретици; Анилиди; парацетамол, комбинации, изключващи 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, които



води до по-изразена антиноцицепция и антипиретичен ефект, отколкото при отделните активни вещества, приложени самостоятелно.

Ибупрофен

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. Някои фармакодинамични проучвания показват, че при прием на единични дози 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. Въпреки че има неясноти по отношение възможността за екстраполирането на тези данни в клиничната практика, не може да се изключи възможността, че редовната, дългосрочна употреба на ибупрофен може да намали кардиопротективния ефект на ниските дози ацетилсалицилова киселина. Смята се, че липсва клинично значим ефект при случаи на единична употреба на ибупрофен (виж точка 4.5).

Парацетамол

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-хидрокситриптамин (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.

Комбинацията ибупрофен и парацетамол

Комбинацията ибупрофен/парацетамол е особено подходяща 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, двойно-заслепени, плацебо-контролирани проучвания с тази комбинация, като е използван модел на болката след дентална операция. Проучванията са показали, че:

- Ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg филмирани таблетки са по-ефективни при облекчаване на болката отколкото парацетамол 1000 mg ($p < 0,0001$).
- Продължителността на аналгетичния ефект е била значително по-голяма при ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg филмирани таблетки (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% от тях са оценили ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg филмирани таблетки като „добри“, „много добри“ или „отлични“ по отношение



облекчаването на болката. Продуктът с фиксирана дозова комбинация е имал значително по-добре действие от ибупрофен 200 mg, парацетамол 500 mg и 1000 mg ($p < 0,0001$ във всички случаи).

Дозата в една филмирана таблетка ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg облекчава по-ефективно болката отколкото комбинацията от парацетамол 1000 mg / кодеинов фосфат 30 mg ($p = 0,0001$), и е наблюдавано, че е не по-малко ефективна от комбинацията между ибупрофен 400 mg и кодеинов фосфат 25,6 mg.

Ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg филмирани таблетки 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, двойно-заслепени, плацебо-контролирани проучвания с тази комбинация, като е използван модел на болката след дентална операция. Проучванията са показали, че:

- Ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg филмирани таблетки са по-ефективни 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 ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg филмирани таблетки (9,1 часа) отколкото при парацетамол 500 mg (4 часа) или 1000 mg (5,2 час).
- 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, двойно-заслепено клинично проучване е проведено с ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg филмирани таблетки за лечение на хронична болка на коляното. Проучването е показало, че:

- Ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg филмирани таблетки са по-ефективни при облекчаване на болката от парацетамол 1000 mg при краткосрочно ($p < 0,01$) и дългосрочно лечение ($p < 0,01$).
- Общата оценка на ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg филмирани таблетки 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. Ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg филмирани таблетки е имал значително по-добро действие от парацетамол 1000 mg ($p < 0,001$).

Ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg филмирани таблетки 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

Ибупрофен

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 ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg таблетки се установят след 5-та минута.



като пиковите плазмени концентрации се достигат 1-2 часа след прием на гладно. Когато ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg таблетки 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 и елиминиране

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

Абсорбция

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 ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg таблетки се установяват на 5-та минута, като пикови плазмени концентрации се достигат 0,5-0,67 часа след прием на гладно. Когато ибупрофен/парацетамол 200 mg/500 mg таблетки 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.

Биотрансформация и елиминиране

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.

Комбинацията ибупрофен и парацетамол

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

Ибупрофен

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

Сърцевина на таблетката

Царевично нишесте

Кросповидон (Тип А) (E1202)

Колоиден безводен силициев диоксид (E551)

Повидон К-30 (E1201)

Прежелатинизирано нишесте (царевично)

Талк (E553b)

Стеаринова киселина (50)

Филмово покритие

Поли (винилов алкохол) (E1203)

Талк (E553b)

Макрогол 3350 (E1521)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий-PVC/PVDC, опаковани в картонени кутии.

Блистерни опаковки: с по 10, 16 или 20 филмирани таблетки.

Еднодозови блистерни опаковки: 10x1, 16x1 или 20x1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per.No: 20200009

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

Дата на първо разрешаване: 27.01.2020
Дата на последно подновяване: 20.08.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2025

