

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта	Приложение 1
Код на продукта <b>20210312</b>	
Разрешение №	<b>62075</b> / <b>29-03-2023</b>
BG/MA/MP	/
Одобрение №	/

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метафен Макс 200 mg/500 mg филмирани таблетки  
Metafen Max 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

Сиви, продълговати, филмирани таблетки с блясък и надпис „200 М 500“ от едната страна.  
Размери на филмираната таблетка: дължина: 18,9-19,4 mm, ширина: 8,9-9,3 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

За временно облекчаване на лека до умерена болка, свързана с мигрена, главоболие, болки в гърба, менструални болки, зъбобол, ревматични и мускулни болки, болка при артрит, 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.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Само за краткосрочна употреба.

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).

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.

##### 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 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.

Да не се приемат повече от шест таблетки (3000 mg парацетамол, 1200 mg ибупрофен) за 24 часа.

За да се намалят нежеланите ефекти се препоръчва пациентите да приемат Метафен Макс със храна.



#### 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, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза, за възможно най-кратък срок. Пациентите трябва да се проследяват редовно за стомашно-чревна кървене по време на лечението с НСПВС.

#### Педиатрична популация

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

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

Този лекарствен продукт е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към ибупрофен, парацетамол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- при едновременна употреба с други продукти, съдържащи парацетамол, съществува повишен риск от сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.5).
- при пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност (напр. бронхоспазъм, 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).
- през последния триместър от бременността (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Да не се превишава препоръчителната доза.

#### Парацетамол:

Рискът от предозиране на парацетамол е по-висок при пациенти с алкохолно чернодробно заболяване, различно от цироза. 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.

Поради увеличения риск от метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика (HAGMA) се препоръчва повишено внимание при съпътстващо приложение на флуфлоксацилин и парацетамол, особено при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, сепсис, недохранване и други източници на дефицит на глутатион (напр. хроничен алкохолизъм), както и при тези, които използват максималната дневна доза парацетамол. Препоръчва се стриктно проследяване, включително измерване на 5-оксопролин в урината.



#### 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 фатални (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 бронхоспазъм.
- **СЛЕ и смесена съединително-тъканна болест:**  
При пациенти със системен лупус еритематозес (СЛЕ) и смесена съединително-тъканна болест може да има повишен риск от асептичен менингит (вж. точка 4.8).
- **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.  $\leq 1200$  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).

- **Сърдечно-съдово, бъбречно и чернодробно увреждане:**

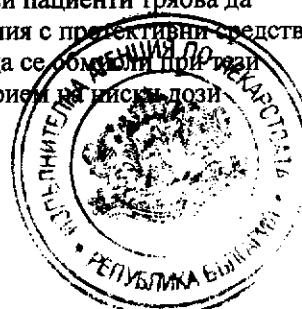
Приложението на НСПВС може да причини дозозависимо понижаване в образуването на простагландини и да ускори развитието на бъбречно увреждане. Пациентите с най-висок риск от такава реакция са тези с нарушена бъбречна функция, сърдечно увреждане, чернодробна дисфункция, на лечение с диуретици и в старческа възраст. При тези пациенти трябва да се проследява бъбречната функция (вж. точка 4.3).

- **Стомашно-чревни ефекти:**

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).

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 едновременен прием на високи дози



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

Пациенти с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено в старческа възраст, трябва да повишават 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.

- **Дерматологични ефекти:**

- 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. Съобщава се за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) във връзка с продукти, съдържащи ибупрофен. Употребата на този лекарствен продукт трябва да се преустанови още при първата поява на кожен обрив, лезии на лигавицата или някакъв друг симптом на свръхчувствителност.

- **Нарушен фертилитет при жени:**

Има ограничени доказателства, че лекарства, които инхибират синтеза циклооксигеназа/простагландин, могат да нарушат женския фертилитет, като влияят върху овулацията и не се препоръчват при жени, които опитват да заченат. Този ефект е обратим при прекратяване на лечението. При жени, които имат трудности със забременяването или преминават изследвания за безплодие, трябва да се обмисли прекратяване употребата на лекарствения продукт.

- **Маскиране на симптомите на подлежащите инфекции**

Метафен Макс 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 Метафен Макс 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.

### Натрий

Този продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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) е противопоказан в комбинация с:

- ацетилсалицилова киселина: едновременно приложение на ибупрофен и ацетилсалицилова киселина по принцип не се препоръчва, поради възможното влошаване



на нежеланите реакции, освен ако ниска доза на ацетилсалицилова киселина (не повече от 75 mg дневно) не е предписана от лекар (вж. точка 4.4).

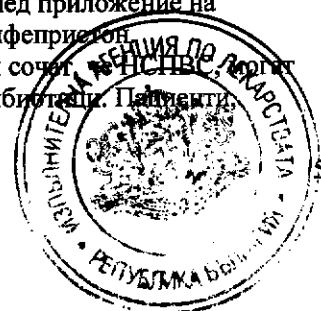
- експериментални данни показват, че при едновременно приложение, ибупрофен може конкурентно да инхибира ефекта на ниска доза ацетилсалицилова киселина, върху тромбоцитната агрегация. Въпреки че има неясноти по отношение на екстраполацията на тези данни към клиничната практика, вероятността редовната продължителна употреба на ибупрофен да намалява кардиопротективния ефект на ниски дози ацетилсалицилова киселина, не може да се изключи. Счита се, че случайната употреба на ибупрофен вероятно няма клинично значим ефект (вж. точка 5.1).
- 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) 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.
- флулоксацилин, тъй като едновременният прием се свързва с метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика, особено при пациенти с рискови фактори (вж. точка 4.4).

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, напр. 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-чревна кървене (вж. точка 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: повишен риск от стомашно-чревни язви и кървене (вж. точка 4.4).
- литий: намалена степен на 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 хематрози и хематоми при HIV (+) хемофилици, лекувани едновременно със зидовудин и ибупрофен.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност:

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

##### Парацетамол

Епидемиологичните проучвания при бременни жени не показват вредни ефекти от употребата на парацетамол в препоръчаната доза.

##### 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 сърдечно-съдови 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-ата седмица от бременността нататък употребата на ибупрофен може да причини олигохидрамнион, дължащ се на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяване му. В допълнение, има съобщения за затваряне на ductus arteriosus след лечение през втория триместър, повечето от които отзвучават след прекратяване на лечението. По време на първия и втория триместър на бременността ибупрофен не трябва да се прилага, освен ако е абсолютно необходимо. Ако ибупрофен се използва от жена, която се опитва да зачене, или по време на първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска, а продължителността на лечението — възможно най-кратка. След експозиция на ибупрофен в продължение на няколко дни от 20-ата гестационна седмица нататък трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион. Употребата на ибупрофен трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион или затваряне на ductus arteriosus.

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

- кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на ductus arteriosus и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция (вж. по-горе);

майката и новороденото, в края на бременността, на:

- възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегиращ ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
- инхибиране на контракциите на матката, водещо до забавено или удължено раждане.

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



Когато е възможно, употребата на Метафен Макс трябва да се избягва през първите шест месеца от бременността и е противопоказана през третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

#### Кърмене

Ибупрофен и неговите метаболити преминават в кърмата в много малки количества (0,0008% от дозата), приета от майката. Не са известни нежелани ефекти при кърмачета.

Парацетамол се екскретира в кърмата, но в клинично незначими количества. От наличните данни употребата по време на кърмене, не е противопоказана.

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

#### Фертилитет

Вижте точка 4.4 за фертилитет при жени.

### **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 ибупрофен/парацетамол 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.

Нежелани реакции, които са свързани със самостоятелен прием на ибупрофен или парацетамол, са представени 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 ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), 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 <sup>1</sup>
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност с уртикария и пруритус <sup>2</sup>
	Много редки	Тежки реакции на свръхчувствителност. Симптомите могат да включват оток на лицето, езика и гърлото, диспнея, тахикардия, хипотония (анафилаксия, ангиоедем или тежък шок) <sup>2</sup>
Психични нарушения	Много редки	Объркване, депресия и халюцинации
	Нечести	Главоболие и замаяност



Нарушения на нервната система	Много редки	Асептичен менингит <sup>3</sup> , парестезия, оптичен неврит и сомнолентност
Нарушения на очите	Много редки	Зрително нарушение
Нарушения на ухото и лабиринта	Много редки	Тинитус и вертиго
Сърдечни нарушения	Много редки	Сърдечна недостатъчност и оток <sup>4</sup>
Съдови нарушения	Много редки	Хипертония <sup>4</sup>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Дихателна реактивност, включително: астма, изостряне на астма, бронхоспазъм и диспнея <sup>2</sup>
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, повръщане, диария, гадене, диспепсия, стомашен дискомфорт <sup>5</sup>
	Нечести	Пептична язва, перфорация или стомашно-чревен кръвоизлив, мелена хематеза <sup>6</sup> , улцерозен стоматит и обостряне на улцерозен колит и болест на Крон <sup>7</sup> , гастрит, панкреатит, флатуленция и запек
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Нарушена чернодробна функция, хепатит и жълтеница <sup>8</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Хиперхидроза
	Нечести	Различни кожни обриви <sup>2</sup>
	Много редки	Булозни реакции, включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза <sup>2</sup> . Ексофолиативни дерматози и 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, нефролитичен синдром и остра и хронична бъбречна недостатъчност <sup>9</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много редки	Умора и неразположение
Изследвания	Чести	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза и 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 и повишени тромбоцити.

Описание на избрани нежелани реакции





<sup>1</sup> Включва: 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.

<sup>2</sup> Има съобщения за реакции на свръхчувствителност. Те могат да се състоят от (а) неспецифични алергични реакции и анафилаксия, (б) дихателна реактивност, включително астма, изостряне на астма, бронхоспазм и диспнея, или (в) различни кожни реакции, включително обриви от различен тип, пруритус, уртикария, ангиоедем и по-рядко, ексфолиативни и булозни дерматози (включително токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе).

<sup>3</sup> Патогенният механизъм на лекарство зависим асептичен менингит, не е напълно изяснен. Наличните данни за асептичен менингит, свързан с НСПВС, сочат към реакция на свръхчувствителност (свързана с приема и изчезване на симптомите след прекратяване на лечението). За отбелязване са, единични случаи на асептичен менингит при пациенти със съществуващи автоимунни нарушения (като системен лупус еритематозус и смесени съединително-тъканни нарушения) по време на лечение с ибупрофен, наблюдавани са следните симптоми: схващане на врата, главоболие, гадене, повръщане, повишена температура или дезориентация (вж. точка 4.4).

<sup>4</sup> Клинични изпитвания дават основание да се предполага, че ибупрофен, особено във високи дози (2400 mg/ден) може да бъде свързан с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт (вж. точка 4.4).

<sup>5</sup> Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са с гастроинтестинален произход.

<sup>6</sup> Понякога фатални, особено в старческа възраст.

<sup>7</sup> Виж точка 4.4.

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

<sup>9</sup> Особено при продължителна употреба, свързана с повишени нива на урея в кръвта и оток. Включва и папиларна некроза.

#### 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](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

### 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 пациент съществува един или повече от рисковите фактори по-долу:



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

### Симптоми

Симптомите на предозиране с парацетамол в първите 24 часа включват преbledняване, 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 сърдечни аритмии и панкреатит.

### Лечение

Незабавното лечение е от съществено значение при предозиране с парацетамол. Дори и при отсъствие на тежко изявиени 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 предозирането 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 предозирането 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.

### **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-чревна 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 метаболита 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 на 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: Мускулно-скелетна система, противовъзпалителни и антиревматични продукти, нестероидни, производни на пропионовата киселина. Комбинации на ибупрофен.

АТС код: M01AE51

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 аналегичен 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 тромбоксан или тромбоцитната агрегация. Въпреки това, тези данни са ограничени и неясни по отношение възможността за екстраполирането им в клиничната практика и не може да се правят категорични заключения относно редовната употреба на ибупрофен, като се счита, че нередовната употреба на ибупрофен вероятно няма клинично значим ефект (вж. точка 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-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.

Клиничната ефикасност на ибупрофен и парацетамол е доказана при болка свързани с главобобие, зъбобол и менструални болки и висока температура; освен това е доказана ефикасност и при пациенти с болка и температура, свързани с настинка и грип и при болка при възпалено гърло, мускулна болка



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.

#### **Обобщение на клиничните данни за две таблетки**

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

- Този продукт е клинично и статистически значимо по-ефективен при облекчаване на болката отколкото парацетамол 1000 mg ( $p < 0,0001$ ) и ибупрофен 400 mg ( $p < 0,05$ ).
- Този продукт има бързо начало на действието, с „потвърдено осезаемо облекчение на болката”, постигнато за средно 18,3 минути. Бързото начало на действието е значително по-бързо отколкото при ибупрофен 400 mg (23,8 минути,  $p = 0,0015$ ). „Съществено облекчение на болката” при този продукт е постигнато за средно 44,6 минути, което е значително по-бързо отколкото при ибупрофен 400 mg (70,5 минути,  $p < 0,0001$ ). Продължителността на аналгетичния ефект е била значително по-голяма при този продукт (9,1 часа) от тази на парацетамол 500 mg (4 часа), или 1000 mg (5 часа).
- Общата оценка на изпитваното лекарство от участниците е показала високи нива на удовлетвореност, като 93,2% от тях са продукта като „добър”, „много добър” или „отличен” по отношение облекчаването на болката. Продуктът с фиксирана дозова комбинация е имал значително по-добро действие от парацетамол 1000 mg ( $p < 0,0001$ ).

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

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

#### **5.2 Фармакокинетични свойства**

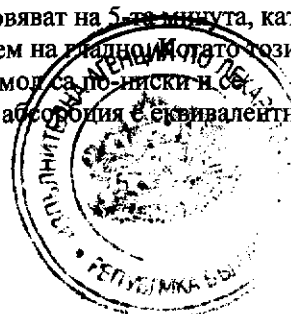
Ибупрофен се абсорбира добре от стомашно-чревния тракт и се свързва във висок процент с плазмените белтъци. Ибупрофен се разтваря в синовиалната течност. Плазмените нива на ибупрофен от този продукт се установят след 5-та минута, като пиковите плазмени концентрации се достигат 1-2 часа след прием на гладно. Когато продуктът 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.

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 непроменен 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 приема на гладно, пиковите плазмени нива на парацетамол 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.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Сърцевина на таблетката

Кроскармелоза натрий  
Хидроксипропилцелулоза  
Микрокристална целулоза  
Колоиден безводен силициев диоксид  
Стеаринова киселина  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Макрогол-поли(винилов алкохол), присаден съполимер  
Талк  
Перлен пигмент на основата на слюда (Слюда/Титанов диоксид (E171))  
Поли(винилов алкохол)  
Глицеролов монокаприлокапрат  
Титанов диоксид (E171)  
Черен железен оксид (E172)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години



#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от Al/PVC/PVDC, опаковани в картонени кутии.  
Блистерни опаковки: с по 10 или 20 филмирани таблетки.

или

HDPE бутилка с LDPE капачка със сушител.  
30 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**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Полша

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per.№: 20210312

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

Дата на първо разрешаване: 15.10.2021

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

