ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДАРФЕН® ЛОНГ

(DARFEN LONG)

Склад:

діючі речовини: ібупрофен, парацетамол;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ібупрофену 200 мг та парацетамолу 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, кросповідон (Тип А) (Е 1202), кремнію діоксид колоїдний безводний (Е 551), повідон К-30 (Е 1201), крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, тальк (Е 553b), кислота стеаринова (50); плівкове покриття: полівініловий спирт (Е 1203), тальк (Е 553b), макрогол 3350 (Е 1521), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Препарати для лікування кістково-м’язової системи. Протизапальні та протиревматичні засоби, нестероїдні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Ібупрофен, комбінації.

Код АТХ М01А Е51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакологічна дія ібупрофену та парацетамолу відрізняється місцем та способом дії, але є синергічною, що призводить до підвищення їхніх аналгетичних та жарознижувальних властивостей порівняно з такими при застосуванні кожної з речовин окремо.

Ібупрофен – це нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), похідне пропіонової кислоти, який

продемонстрував свою ефективність у пригніченні синтезу простагландинів − медіаторів болю та запалення. Ібупрофен чинить анальгезивну, жарознижувальну та протизапальну дії за рахунок периферичного інгібування ізоферменту циклоксигенази-2 (ЦОГ-2) з подальшим зниженням сенсибілізації ноцицептивних нервових терміналей. Також було показано, що ібупрофен пригнічує індуковану міграцію лейкоцитів у запалені ділянки. Ібупрофен має виражену дію у спинному мозку, частково завдяки інгібуванню ЦОГ. Жарознижувальна дія ібупрофену зумовлена центральним інгібуванням простагландинів у гіпоталамусі. Крім того, ібупрофен оборотно пригнічує агрегацію тромбоцитів.

Експериментальні дані свідчать, що ібупрофен може конкурентно пригнічувати ефект низької дози ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів при одночасному застосуванні. Деякі дослідження з фармакодинаміки показують, що при застосуванні разових доз ібупрофену по 400 мг у межах 8 годин до або у межах 30 хвилин після застосування ацетилсаліцилової кислоти негайного вивільнення (81 мг) спостерігалося зниження впливу ацетилсаліцилової кислоти на утворення тромбоксану або агрегацію тромбоцитів. Незважаючи на невизначеність щодо екстраполяції цих даних на клінічну ситуацію, не можна виключити імовірність того, що регулярне довготривале застосування ібупрофену може зменшити кардіопротекторний ефект низьких доз ацетилсаліцилової кислоти. При несистематичному застосуванні ібупрофену такий клінічно значущий ефект вважається малоймовірним.

Точний механізм дії парацетамолу досі не повністю визначений, проте є переконливі дані про анальгетичний вплив на центральну нервову систему (ЦНС). Біохімічні дослідження свідчать про пригнічення активності циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у ЦНС. Парацетамол також може стимулювати активність низхідних провідних 5-гідрокситриптамінових (серотонінових) шляхів, які пригнічують передачу больових сигналів у спинному мозку.

Лікарський засіб особливо підходить для лікування болю, що потребує сильнішої знеболювальної дії, ніж дія ібупрофену 400 мг або парацетамолу 1000 мг окремо. Проведені дослідження з використанням цієї комбінації на моделі гострого болю (післяопераційний зубний біль) та хронічого болю в колінному суглобі показали високу ефективність такої комбінації щодо зменшення вираженості гострого болю (93,2 %) та тривалого лікування хронічного болю (60,2 %). Цей лікарський засіб має швидкий початок дії з підтвердженим відчутним зменшенням болю, що в середньому відзначається через 18,3 хвилини. Суттєве зменшення болю відзначається в середньому через 44,6 хвилини. Знеболювальна дія цього лікарського засобу значно довша (9,1 години) порівняно з парацетамолом 500 мг (4 годин).

Фармакокінетика.

Ібупрофен швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту та значною мірою зв’язується з протеїнами плазми крові. Ібупрофен визначається у плазмі крові вже через 5 хвилин, досягаючи максимальної концентрації через 1−2 години після прийому натще. Ібупрофен метаболізується у печінці, виводиться нирками. Період напіввиведення становить приблизно 2 години.

Парацетамол швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. У терапевтичних концентраціях рівень зв’язування з протеїнами плазми низький, хоча і залежить від дози.

Парацетамол у плазмі крові визначається через 5 хвилин, досягаючи максимальної концентрації через 0,5−0,67 години після прийому натще.

Парацетамол метаболізується у печінці і виводиться з сечею головним чином у вигляді кон’югатів. Менше 5 % парацетамолу виводиться у незміненому вигляді. Гідроксильований

метаболіт, що утворюється в дуже невеликих кількостях у печінці під впливом змішаних оксидаз і детоксикується шляхом зв’язування з печінковим глютатіоном, може накопичуватися при передозуванні парацетамолом і спричиняти ушкодження тканин печінки. Період напіввиведення становить приблизно 3 години. Значущої різниці у фармакокінетичному профілі парацетамолу та ібупрофену у пацієнтів літнього віку не виявлено. Біодоступність і фармакокінетичний профіль ібупрофену та парацетамолу у складі цього лікарського засобу не змінюються при застосуванні разової або повторної дози такої комбінації.

Склад цього лікарського засобу розроблено із застосуванням технології, яка забезпечує одночасне вивільнення ібупрофену та парацетамолу так, щоб потенціювати ефекти кожної з діючих речовин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування легкого та помірного болю при мігрені, головного болю, болю у спині, менструального болю, зубного болю, ревматичного та м’язового болю, болю при легких формах артриту, ознак застуди та грипу, болю в горлі та гарячки.

Цей лікарський засіб є особливо придатним для лікування болю, що вимагає сильнішої знеболювальної дії, ніж дія ібупрофену або парацетамолу, застосованих окремо.

Протипоказання.

Лікарський засіб протипоказаний:

− пацієнтам із відомою індивідуальною підвищеною чутливістю до ібупрофену, парацетамолу або до інших компонентів лікарського засобу;

− пацієнтам із наявністю в анамнезі реакцій підвищеної чутливості (наприклад, бронхоспазму, ангіоневротичного набряку, бронхіальної астми, риніту або кропив’янки) після застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ;

− при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки/кровотечі в активній формі або рецидивах в анамнезі (два і більше окремих епізоди виразкової хвороби чи кровотечі);

− пацієнтам, які мають в анамнезі шлунково-кишкову кровотечу або перфорацію, пов’язану із застосуванням НПЗЗ;

− пацієнтам із порушенням згортання крові;

− пацієнтам із тяжкою печінковою, тяжкою нирковою або тяжкою серцевою недостатністю (клас IV за класифікацією NYHA);

− при одночасному застосуванні інших препаратів, які містять НПЗЗ, включаючи інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та ацетилсаліцилову кислоту у добовій дозі більше 75 мг у зв’язку з підвищеним ризиком побічних реакцій;

− при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, які містять парацетамол, через підвищений ризик появи серйозних побічних реакцій;

− протягом останнього триместру вагітності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цей препарат (як і інші парацетамолвмісні препарати) протипоказаний при застосуванні з іншими препаратами, які містять парацетамол, через підвищений ризик серйозних побічних реакцій.

Цей препарат (як і інші ібупрофенвмісні препарати та НПЗЗ) не слід застосовувати в комбінації з:

− *ацетилсаліциловою кислотою,* оскільки це може збільшити ризик виникнення побічних реакцій, окрім випадків, коли ацетилсаліцилова кислота (доза не вище 75 мг на добу) була призначена лікарем.

Експериментальні дані свідчать, що при одночасному застосуванні ібупрофен може пригнічувати вплив низьких доз ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів. Однак можливість екстраполяції цих даних на клінічну ситуацію обмежена, тому немає остаточних висновків, чи може регулярне довготривале застосування ібупрофену зменшити кардіопротекторний ефект низьких доз ацетилсаліцилової кислоти. При несистематичному застосуванні ібупрофену такі клінічно значущі ефекти вважаються малоймовірними;

− *іншими НПЗЗ* (включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2), оскільки це може призвести до підвищеної частоти виникнення побічних ефектів.

Цей препарат (як і інші парацетамолвмісні продукти) з обережністю слід застосовувати у комбінації із зазначеними далі лікарськими засобами:

− *холестирамін:* швидкість абсорбції парацетамолу знижується холестираміном, тому парацетамол слід застосовувати за 1 годину до прийому холестираміну, якщо потрібна максимальна анальгезія;

− *метоклопрамід та домперидон:* всмоктування парацетамолу збільшується метоклопрамідом та домперидоном, однак одночасного прийому не слід уникати;

− *варфарин:* антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів може бути посилений при тривалому регулярному застосуванні парацетамолу з підвищеним ризиком кровотечі; періодичне застосування не має суттєвого впливу.

Цей препарат (як і інші ібупрофенвмісні продукти та НПЗЗ) з обережністю слід застосовувати у комбінації із зазначеними далі лікарськими засобами.

Антикоагулянти. НПЗЗ можуть посилити ефект антикоагулянтів (підвищення ризику кровотечі). Антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів може бути посилений тривалим регулярним щоденним прийомом парацетамолу з підвищенням ризику кровотечі.

Антигіпертензивні та діуретичні засоби. НПЗЗ можуть зменшити лікувальний ефект цих

препаратів та підвищити ризик виникнення нефротоксичного ефекту. У деяких пацієнтів із порушенням функції нирок (наприклад, у пацієнтів зі зневодненням або у пацієнтів літнього віку з ослабленою функцією нирок) одночасне застосування інгібітору АПФ або антагоніста ангіотензину II і препаратів, що інгібують циклооксигеназу, може призводити до подальшого погіршення функції нирок, зокрема може призвести до можливої гострої ниркової недостатності, що зазвичай має оборотний характер. Тому такі комбінації слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. У разі необхідності довготривалого лікування слід провести адекватну гідратацію пацієнта та розглянути питання про проведення моніторингу функції нирок на початку комбінованого лікування, а також із певною періодичністю надалі. Діуретики можуть збільшити ризик нефротоксичності НПЗЗ.

Антитромбоцитарні та селективні інгібітори серотоніну. Може підвищуватися ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі.

Серцеві глікозиди. НПЗЗ підвищують рівень глікозидів у плазмі крові, можуть посилювати порушення серцевої функції, знижувати функцію клубочкової фільтрації нирок.

Циклоспорин. Можливе підвищення ризику нефротоксичності.

Кортикостероїди можуть підвищити ризик появи небажаних реакцій у травному тракті (виразки шлунково-кишкового тракту або кровотечі).

Ізоніазид: токсичність парацетамолу може посилюватися при застосуванні ізоніазиду.

Літій та метотрексат. Існують докази потенційного підвищення рівня літію та метотрексату у плазмі крові.

Міфепристон. НПЗЗ не слід застосовувати раніше ніж через 8−12 діб після застосування міфепристону, оскільки вони знижують його ефективність.

Хінолонові антибіотики. Дослідження на тваринах вказують на те, що НПЗЗ можуть збільшити ризик виникнення судом, пов’язаний із застосуванням антибіотиків хінолінового ряду. Ризик виникнення судом зростає у разі одночасного застосування НПЗЗ та хінолонів.

Флуклоксацилін. Слід з обережністю застосовувати парацетамол одночасно з флуклоксациліном, оскільки одночасний прийом асоціювався з метаболічним ацидозом з високим аніонним проміжком як наслідок піроглутамінового ацидозу, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Такролімус. Можливе підвищення ризику нефротоксичності при одночасному застосуванні НПЗЗ та такролімусу.

Зидовудин. Підвищений ризик гематологічної токсичності при сумісному застосуванні зидовудину та НПЗЗ. Є докази підвищення ризику появи гемартрозу та гематоми у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які страждають на гемофілію, у разі супутнього лікування зидовудином та ібупрофеном.

Протиблювальні засоби. Швидкість абсорбції парацетамолу може підвищуватися за рахунок метоклопаміду або домперидону.

Особливості застосування.

Не перевищувати рекомендовані дози.

Якщо симптоми прогресують, слід проконсультуватися з лікарем.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Парацетамол.

Парацетамол слід з обережністю призначати пацієнтам із тяжкою нирковою та печінковою недостатністю. Ризик передозування парацетамолом вищий у пацієнтів із нецирозним алкогольним захворюванням печінки. У разі передозування слід негайно звернутися до лікаря, навіть якщо пацієнт почуває себе добре, через ризик відтермінованого у часі серйозного ураження печінки.

Повідомлялося про випадки метаболічного ацидозу з високим аніонним проміжком (HAGMA) як наслідок піроглутамінового ацидозу у пацієнтів з тяжкими захворюваннями, такими як тяжка ниркова недостатність та сепсис, або у пацієнтів з недостатнім харчуванням чи іншими джерелами дефіциту глутатіону (наприклад, хронічний алкоголізм), які лікувалися парацетамолом у терапевтичній дозі протягом тривалого періоду або комбінацією парацетамолу та флуклоксациліну. Якщо є підозра на HAGMA як наслідок піроглутамінового ацидозу, рекомендується негайно припинити застосування парацетамолу та проводити ретельний моніторинг. Вимірювання рівня 5-оксопроліну в сечі може бути корисним для ідентифікації піроглутамінового ацидозу як основної причини HAGMA у пацієнтів із множинними факторами ризику.

Не приймати інші препарати, що містять парацетамол. Якщо це трапиться, слід негайно звернутися до лікаря, навіть якщо пацієнт почуває себе добре, оскільки це може призвести до передозування.

Ібупрофен.

Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози, потрібної для полегшення симптомів, протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для усунення симптомів, та під час вживання їжі.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку підвищується частота побічних реакцій, спричинених застосуванням НПЗЗ, особливо шлунково-кишкових кровотеч або перфорацій, які можуть бути летальними. Якщо застосування НПЗЗ є необхідним, слід приймати найменшу ефективну дозу протягом мінімального терміну.

Слід регулярно спостерігати за станом пацієнта щодо можливості виникнення шлунково-кишкових кровотеч на тлі терапії НПЗЗ.

Вплив на органи дихання.

У пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму чи алергічні захворювання після застосування НПЗЗ або мають ці захворювання в анамнезі, може виникати

бронхоспазм.

Системний червоний вовчак і змішане захворювання сполучної тканини.

У пацієнтів із системним червоним вовчаком і змішаним захворюванням сполучної тканини може збільшуватися ризик розвитку асептичного менінгіту.

Вплив на серцево-судинну та цереброваскулярну систему.

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або серцевою недостатністю в анамнезі слід з обережністю розпочинати лікування (необхідна консультація лікаря), оскільки при терапії ібупрофеном, як і іншими НПЗЗ, повідомляли про випадки затримки рідини, гіпертензії та виникнення набряків.

Повідомлялося про випадки синдрому Коуніса у пацієнтів, які отримували лікування Дарфен® Лонг. Синдром Коуніса визначається як серцево-судинні симптоми, спричинені алергічною реакцією або реакцією гіперчутливості, пов'язаною зі звуженням коронарних артерій, що потенційно може призвести до інфаркту міокарда.

Дані клінічного дослідження свідчать про те, що застосування ібупрофену, особливо у високих дозах (2400 мг на добу), може бути пов'язане з невеликим підвищеним ризиком артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда або інсульту). Загалом дані епідеміологічних досліджень не передбачають, що низька доза ібупрофену (наприклад

≤ 1200 мг на добу) пов'язана з підвищеним ризиком артеріальних тромботичних ускладнень.

Пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (клас II–III за класифікацію NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями слід лікувати ібупрофеном тільки після ретельної оцінки клінічної картини. Слід уникати високих доз (2400 мг на добу). Також слід ретельно оцінювати клінічну картину перед початком довготривалого лікування пацієнтів з факторами ризику серцево-судинних ускладнень (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління), особливо якщо необхідні високі дози ібупрофену (2400 мг на добу).

Кардіоваскулярна, печінкова та ниркова недостатність.

Прийом НПЗЗ може спричинити дозозалежне зменшення утворення простагландину та розвиток ниркової недостатності. Підвищений ризик мають пацієнти з порушенням функції нирок, порушенням роботи серця, порушенням функції печінки, пацієнти, які приймають діуретики та пацієнти літнього віку. У таких пацієнтів потрібно контролювати функцію нирок. Нирковий канальцевий ацидоз та гіпокаліємія можуть виникати після гострого передозування і у пацієнтів, які приймають препарати ібупрофену протягом тривалого часу у високих дозах (зазвичай більше 4 тижнів), включаючи дози, що перевищують добову дозу, що рекомендується.

Вплив на шлунково-кишкову систему.

НПЗЗ призначати з обережністю пацієнтам зі шлунково-кишковими розладами в анамнезі (виразковим колітом і хворобою Крона), оскільки ці стани можуть загострюватися.

Повідомляли про випадки шлунково-кишкової кровотечі, перфорації, виразки, що можуть бути летальними, які виникали на будь-якому етапі лікування НПЗЗ незалежно від наявності тривожних симптомів або наявності тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту в анамнезі.

Ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації підвищується при збільшенні дози НПЗЗ, при наявності в анамнезі виразки, особливо виразки з такими ускладненнями як кровотеча чи перфорація, та у пацієнтів літнього віку. Для даних пацієнтів слід розпочинати лікування з мінімальної ефективної дози. Для цих пацієнтів, а також для пацієнтів, які застосовують низькі дози ацетилсаліцилової кислоти або інші препарати, що можуть збільшити ризик з боку шлунково-кишкового тракту, слід розглядати комбіновану терапію захисними препаратами (наприклад, мізопростолом або інгібіторами протонної помпи).

Пацієнтам з наявністю шлунково-кишкових розладів в анамнезі, передусім пацієнтам літнього віку слід повідомляти про будь-які небажані симптоми з боку травного тракту (насамперед про кровотечу), зокрема на початку лікування.

Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують супутні препарати, що можуть підвищити ризик утворення виразки або кровотечі, такі як пероральні кортикостероїди, антикоагулянти, наприклад варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або антитромбоцитарні препарати, такі як ацетилсаліцилова кислота.

У разі виникнення шлунково-кишкової кровотечі або виразки у пацієнтів, які отримують препарати, що містять ібупрофен, необхідно негайно припинити лікування цим препаратом.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР).

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи ексфоліативний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS–синдром) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), які можуть становити загрозу для життя або призвести до летального наслідку, були зареєстровані при застосуванні ібупрофену (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість таких реакцій виникали впродовж першого місяця.

При появі ознак та симптомів, що вказують на ці реакції, ібупрофен слід негайно відмінити та розглянути можливість альтернативного лікування (у разі необхідності).

Маскування симптомів основних інфекцій.

Дарфен® Лонг може замаскувати симптоми інфекційного захворювання, що може призвести до затримки початку відповідного лікування і тим самим ускладнити перебіг захворювання. Це спостерігалося при бактеріальній негоспітальній пневмонії та бактеріальних ускладненнях вітряної віспи. Якщо ібупрофен застосовувати при підвищенні температури тіла або для полегшення болю при інфекції, рекомендується проводити моніторинг інфекційного захворювання. В умовах лікування поза медичним закладом пацієнт повинен звернутися до лікаря, якщо симптоми зберігаються або посилюються.

Вплив на фертильність у жінок.

Є обмежені дані, що лікарські засоби, які пригнічують синтез циклооксигенази/простагландину, можуть впливати на процес овуляції. Цей процес оборотний після припинення лікування. Жінкам, які мають проблеми з зачаттям або яких обстежують з приводу безпліддя, слід утриматися від прийому лікарського засобу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Відсутній досвід застосування препарату вагітним жінкам.

Велика кількість даних про вагітних не вказує ні на мальформативну, ні на фето/неонатальну токсичність. Епідеміологічні дослідження розвитку нервової системи у дітей, які піддавалися внутрішньоутробному впливу парацетамолу, не дають переконливих результатів. Якщо це клінічно необхідно, парацетамол можна використовувати у період вагітності, однак його слід застосовувати у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого часу і з найменшою можливою частотою.

Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування ібупрофену може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування. Тому протягом I та II триместру вагітності ібупрофен не слід призначати, якщо в цьому немає потреби. Якщо ібупрофен застосовує жінка, яка намагається завагітніти, або протягом I і II триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Допологовий моніторинг олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу ібупрофен протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу Дарфен® Лонг слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

Під час III триместру усі інгібітори синтезу простагландинів спричиняють ризики для плода

– серцево-легенева токсичність (передчасне звуження / закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);

– ниркова дисфункція (див. вище).

Ризики для жінки наприкінці вагітності та для новонародженого:

- можливе подовження часу кровотечі внаслідок антиагрегантного ефекту, який може виникати навіть при дуже низьких дозах препарату;

- пригнічення скорочень матки, що може спричинити затримку або подовження пологів.

Повідомлялося про випадки вроджених вад розвитку, пов’язаних із застосуванням НПЗЗ у людини, проте їх частота є низькою і вони не демонструють чіткої закономірності.

У зв’язку з відомим впливом НПЗЗ на серцево-судинну систему плода (ризик передчасного закриття артеріальної протоки), застосування препарату протипоказане в III триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Прийом НПЗЗ у цей період може призводити до затримки початку пологів, подовження їх тривалості, а також до підвищеного ризику кровотечі як у матері, так і у новонародженого.

Застосування НПЗЗ у I та II триместрах вагітності, а також під час пологів можливе лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю

Ібупрофен та його метаболіти можуть проникати у грудне молоко у дуже низьких концентраціях (0,0008 % від материнської дози). Шкідлива дія на немовлят невідома.

Парацетамол проникає у грудне молоко, але у клінічно незначних кількостях. Наявні опубліковані дані не заперечують можливості прийому препарату у період годування груддю.

Тому немає необхідності у припиненні грудного годування під час короткострокової терапії цим препаратом у рекомендованих дозах.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Можливі такі небажані ефекти як запаморочення, сонливість, втома та порушення зору після прийому НПЗЗ. Пацієнти при розвитку таких побічних реакцій не повинні керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Тільки для перорального короткотривалого застосування.

Слід використовувати найменшу ефективну дозу протягом мінімального терміну, необхідного для усунення симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо симптоми захворювання зберігаються більше 3 днів, необхідно звернутися до лікаря для уточнення діагнозу та коригування схеми лікування. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально, залежно від перебігу захворювання та стану пацієнта.

Дорослим застосовувати по 1 таблетці до 3 разів на добу з інтервалом між прийомами не менше 6 годин. Таблетки запивати водою.

Якщо 1 таблетка не усуває симптоми захворювання, слід застосовувати по 2 таблетки на прийом, але не більше 3 разів на добу. Інтервал між прийомами повинен бути не менше 6 годин. Не слід приймати більше 6 таблеток (3000 мг парацетамолу, 1200 мг ібупрофену) протягом 24 годин.

Для мінімізації імовірності побічних ефектів приймати лікарський засіб під час їди.

Пацієнти літнього віку.

Не потребують коригування доз.

Через можливість розвитку небажаних ефектів стан пацієнтів літнього віку слід особливо ретельно контролювати. Якщо необхідно приймати НПЗЗ, слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу. Пацієнт повинен регулярно контролювати наявність шлунково-кишкової кровотечі протягом терапії НПЗЗ.

Діти.

Не застосовувати дітям віком до 18 років.

Передозування.

Парацетамол. Ураження печінки можливе у дорослих, які застосували 10 г (що еквівалентно 20 таблеткам) або більше парацетамолу. Застосування 5 г (що еквівалентно 10 таблеткам) або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки, якщо:

− пацієнт тривалий час отримує лікування карбамазепіном, фенобарбіталом, фенітоїном, примідоном, рифампіцином, звіробоєм або препаратами, що індукують ферменти печінки;

− пацієнт регулярно вживає алкоголь;

− пацієнт, імовірно, має нестачу глутатіону (наприклад, має фіброзно-кістозну дегенерацію, ВІЛ-інфекцію, кахексію або голодує).

Симптоми. Симптомами передозування парацетамолом протягом перших 24 годин є: блідість, нудота, блювання, відраза до їжі та біль у животі. Ураження печінки може проявлятися через 12−48 годин після передозування, що виражається у відхиленні функціональних проб печінки. Можуть виникати порушення метаболізму глюкози та метаболічний ацидоз. При тяжкому отруєнні печінкова недостатність може прогресувати в енцефалопатію, крововиливи, гіпоглікемію, набряк мозку та мати летальний наслідок. Гостра ниркова недостатність із гострим некрозом канальців може проявлятися сильним поперековим болем, гематурією, протеїнурією та розвинутися навіть при відсутності тяжкого ураження печінки. Спостерігалися також серцева аритмія та панкреатит.

Лікування. При передозуванні парацетамолом необхідна швидка медична допомога. Пацієнта слід негайно доставити у лікарню для медичного огляду, навіть якщо відсутні ранні симптоми передозування. Симптоми можуть бути обмежені нудотою та блюванням і можуть не відображати тяжкості передозування чи ризику ураження органів. Лікування слід проводити відповідно до встановлених рекомендацій щодо лікування.

Слід розглянути лікування активованим вугіллям у межах 1 години після прийому надмірної дози парацетамолу. Концентрацію парацетамолу у плазмі крові слід вимірювати через 4 години або пізніше після прийому (більш ранні концентрації є недостовірними).

Лікування N-ацетилцистеїном можна проводити протягом 24 годин після прийому парацетамолу, але максимальний захисний ефект отримують при його застосуванні протягом 8 годин після прийому надмірної дози лікарського засобу. Ефективність антидоту різко знижується після цього часу. За необхідності пацієнту внутрішньовенно слід вводити

N-ацетилцистеїн згідно зі встановленим режимом дозування. При відсутності блювання можна застосувати метіонін перорально як відповідну альтернативу у віддалених районах поза лікарнею.

Лікування пацієнтів, у яких проявляється тяжке порушення функції печінки протягом 24 годин після прийому парацетамолу, слід проводити відповідно до встановлених рекомендацій.

Ібупрофен. Застосування ібупрофену дозою більше 400 мг/кг у дітей може спричинити симптоми передозування. У дорослих дозозалежний ефект є менш вираженим. Період напіввиведення при передозуванні становить 1,5−3 години.

Симптоми. У більшості пацієнтів, які застосовували клінічно значущу кількість НПЗЗ, може виникнути лише нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці або дуже рідко – діарея. Може також виникати шум у вухах, головний біль та шлунково-кишкова кровотеча. При більш тяжкому отруєнні можуть виникати токсичні ураження ЦНС, які проявляються сонливістю, інколи – нервовим збудженням та дезорієнтацією або комою. Інколи у пацієнтів спостерігаються судоми. При тяжкому отруєнні може виникати метаболічний ацидоз; протромбіновий індекс/міжнародне нормалізоване відношення (INR) може бути підвищеним, ймовірно, внаслідок впливу на фактори згортання крові. Може виникати гостра ниркова недостатність та ураження печінки при зневодненні. У хворих на бронхіальну астму може спостерігатися загострення перебігу захворювання.

Лікування. Лікування повинно бути симптоматичним та підтримувальним, а також включати забезпечення прохідності дихальних шляхів та спостереження за серцевими симптомами та показниками життєво важливих функцій до нормалізації стану. Рекомендується пероральне застосування активованого вугілля впродовж 1 години після застосування потенційно токсичної кількості лікарського засобу. При частих або тривалих судомах слід застосовувати діазепам або лоразепам внутрішньовенно. Для лікування бронхіальної астми слід приймати бронходилататори.

Побічні реакції.

Результати клінічних досліджень, проведених при застосуванні цього лікарського засобу, не свідчать про наявність будь-яких інших побічних реакцій, окрім тих, що спостерігалися при застосуванні ібупрофену або парацетамолу окремо.

Нижче наведено побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів, які приймали ібупрофен або парацетамол окремо протягом короткочасного та тривалого застосування.

Частота визначається таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних).

З боку органів зору: дуже рідко – порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: дуже рідко – шум у вухах та вертиго.

З боку респіраторної системи: дуже рідко – респіраторна чутливість, зокрема астма, загострення астми, бронхоспазм та задишка.[2]

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – біль у животі, блювання, діарея, нудота, диспепсія та шлунково-кишковий дискомфорт[5]; нечасто – пептична виразка, шлунково-кишкова перфорація, шлунково-кишкова кровотеча, мелена, гематемезис[6], виразки в ротовій порожнині, загострення коліту і хвороби Крона[7], гастрит, панкреатит, метеоризм та запор.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідко – порушення функції печінки, гепатит та жовтяниця.[8]

З боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко – нефротоксичність у різних формах, включаючи інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром; гостра та хронічна ниркова недостатність.[9]

З боку обміну речовин, метаболізму: метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком з частотою «невідомо» (не можна оцінити за наявними даними)[10].

З боку нервової системи: нечасто – головний біль та запаморочення; дуже рідко – асептичний менінгіт[3], парестезія, неврит зорового нерва та сонливість.

З боку психіки: дуже рідко – сплутаність свідомості, депресія та галюцинації.

З боку серцево-судинної системи: дуже рідко – серцева недостатність, набряк, артеріальна гіпертензія[4]; частота невідома – синдром Коуніса.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – розлади системи кровотворення.[1]

З боку імунної системи: нечасто – реакції гіперчутливості, що включають кропив'янку та свербіж[2]; дуже рідко – тяжкі реакції гіперчутливості. Симптоми можуть включати набряк обличчя, язика та гортані, задишку, тахікардію та гіпотензію (анафілаксія, ангіоневротичний набряк або тяжкий шок).[2]

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – гіпергідроз; нечасто – висипання на шкірі[2]; дуже рідко – тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР) (включаючи мультиформну еритему, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), пурпура; частота невідома: індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS–синдром). Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), реакції фоточутливості.

Загальні розлади: дуже рідко – втома та загальне нездужання.

Лабораторні показники: часто – підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня гамма-глутамілтранферази та погіршення функціональних проб печінки, спричинених парацетамолом, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові; нечасто – підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня креатинкінази в крові, зниження рівня гемоглобіну та підвищення рівня тромбоцитів.

Опис окремих побічних реакцій

[1]Приклади включають агранулоцитоз, анемію, апластичну анемію, гемолітичну

анемію, лейкопенію, нейтропенію, панцитопенію та тромбоцитопенію. Першими ознаками є: гарячка, біль у горлі, поверхневі виразки у ротовій порожнині, грипоподібні симптоми, тяжка форма виснаження, нез'ясована кровотеча, синці та носова кровотеча.

[2]Є повідомлення про виникнення реакцій підвищеної чутливості. До таких реакцій належать:

– неспецифічні алергічні реакції та анафілаксія;

– реакції з боку дихальних шляхів, зокрема бронхіальна астма, загострення астми, бронхоспазм або задишка;

– різні реакції з боку шкіри, зокрема висипання різного типу, свербіж, кропив'янка, пурпура, ангіоневротичний набряк та рідше – ексфоліативний та бульозний дерматози (зокрема епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та мультиформна еритема).

[3]Механізм патогенезу асептичного менінгіту, зумовленого лікарським засобом, зрозумілий не повністю. Проте наявні дані щодо асептичного менінгіту, пов'язаного із застосуванням НПЗЗ, вказують на реакцію підвищеної чутливості (у зв'язку з появою симптомів під час прийому препарату та зникнення симптомів після відміни лікарського засобу). Зокрема, під час лікування ібупрофеном у пацієнтів із наявними аутоімунними порушеннями (такими як системний червоний вовчак, змішане захворювання сполучної тканини) спостерігалися поодинокі випадки симптомів асептичного менінгіту, таких як ригідність потиличних м'язів, головний біль, нудота, блювання, пропасниця або дезорієнтація (див. розділ «Особливості застосування»).

[4]Клінічні дослідження припускають, що застосування ібупрофену, особливо у високій дозі (2400 мг/добу), може бути пов'язане з незначним підвищенням ризику виникнення артеріальних тромботичних подій (наприклад інфаркту міокарда або інсульту) (див. розділ «Особливості застосування»).

[5]Побічні явища, що виникали найчастіше, спостерігаються з боку шлунково-кишкового тракту.

[6]Іноді летальні, особливо у людей літнього віку.

[7]Див. розділ «Особливості застосування».

[8]При передозуванні парацетамол може спричинити гостру печінкову недостатність, печінкову недостатність, печінковий некроз та ураження печінки (див. розділ «Передозування»).

[9]Особливо при тривалому застосуванні, пов'язаному з підвищенням рівня сечовини в сироватці крові та набряком. Також включає папілярний некроз.

[10] Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком. Випадки метаболічного ацидозу з

високим аніонним проміжком як наслідок піроглутамінового ацидозу спостерігалися у пацієнтів з факторами ризику, які застосовували парацетамол (див. розділ «Особливості застосування»). Піроглутаміновий ацидоз може виникати як наслідок низького рівня глутатіону у цих пацієнтів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі не вище 25 °С.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Ронтіс Хеллас Медікал енд Фармасьютікал продактс С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

П.О. Бокс 3012 Ларіса ІндастріалАреа, Ларіса, 41004, Греція.

Заявник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.