

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АФФИДА ПЛЮС
(AFFIDA PLUS)

Склад:

діючі речовини: ібупрофен; парацетамол;

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

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, повідон (Е 1201), натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна (Е 460), кремнію діоксид колоїдний безводний, гліцерол дибегенат; Opadry White AMB II (спирт полівініловий, частково гідролізований; тальк; титану діоксид (Е 171); гліцерол монокаприлокапрат; натрію лаурилсульфат).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору двоопуклі, овальної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, позначені подвійним колом з одного боку.

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 за місцем та способом дії, але є синергічною, що призводить до підвищення анагетичних 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 при пригнічуванні синтезу простагландинів– медіаторів болю та запалення. Ібупрофен чинить анагезуючу, жарознижувальну та протизапальну дію. 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 цих

препаратів. Деякі дослідження 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) спостерігалось зниження впливу аспіріну/ацетилсаліцилової кислоти на утворення тромбосану або агрегацію тромбоцитів. Хоча існує непевність щодо екстраполяції цих даних на клінічну ситуацію, не можна виключити імовірності, що регулярно довготривале застосування ібупрофену може зменшити кардіопротекторний ефект низьких доз ацетилсаліцилової кислоти. При несистематичному застосуванні ібупрофену такий клінічно значущий ефект вважається малоімовірним.

Механізм дії парацетамолу досі не повністю визначений; проте існують переконливі дані про анальгетичний вплив на центральну нервову систему. Біохімічні дослідження свідчать про пригнічення активності ЦОГ-2 у ЦНС. Парацетамол також може стимулювати низхідні провідні шляхи активації 5-гідрокситриптаміну (серотоніну), що пригнічує передачу больових сигналів у спинному мозку.

Препарат є особливо придатним для лікування болю, що вимагає сильнішої знеболювальної дії, ніж в ібупрофену 400 мг або парацетамолу 1000 мг окремо.

Проведені дослідження з використанням цієї комбінації на моделі гострого болю (післяопераційний зубний біль) та хронічного болю в колінному суглобі показали високу ефективність цієї комбінації щодо зменшення вираженості гострого болю (93,2 %) та тривалого лікування хронічного болю (60,2 %). Цей препарат має швидкий початок дії з підтвердженим відчутним зменшенням болю, яке в середньому відзначається через 18,3 хвилини. Суттєве зменшення болю відзначається в середньому через 44,6 хвилини. Знеболювальна дія цього препарату значно довша (9,1 години), ніж у парацетамолу 500 мг (4 години).

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 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 глютаціоном, 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 та фармакокінетичний профіль ібупрофену та парацетамолу у складі цього препарату не змінюються при прийомі разової або повторної дози такої комбінації.

Склад цього препарату розроблено із застосуванням технології, яка забезпечує одночасне вивільнення ібупрофену та парацетамолу таким чином, 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 препарат є особливо придатним для лікування болю, що вимагає сильнішої знеболювальної дії, ніж дія ібупрофену або парацетамолу, застосованих окремо.

Протипоказання.

Цей препарат протипоказаний:

- пацієнтам з відомою індивідуальною гіперчутливістю до ібупрофену, парацетамолу або до будь-якої з допоміжних речовин;
- при одночасному застосуванні з іншими препаратами, які містять парацетамол, через підвищений ризик появи серйозних побічних реакцій;
- пацієнтам з наявністю в анамнезі реакцій гіперчутливості (наприклад бронхоспазму, ангіоневротичного набряку, бронхіальної астми, риніту або кропив'янки) після прийому ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ);
- пацієнтам, які мають в анамнезі шлунково-кишкову кровотечу або перфорацію, пов'язану з застосуванням НПЗЗ;
- при виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки/кровотечі в активній формі або рецидивах в анамнезі (два і більше виражених епізоди виразкової хвороби чи кровотечі);
- пацієнтам з порушенням згортання крові;
- пацієнтам з 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) і ацетилсаліцилову кислоту в добовій дозі більше 75 мг, у зв'язку з підвищеним ризиком побічних реакцій;
- протягом останнього триместру вагітності через ризик передчасного закриття артеріальної протоки плода з можливою легеневою гіпертензією.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Цей лікарський засіб (як і будь-які інші парацетамолвмісні препарати) протипоказаний при застосуванні з іншими препаратами, які містять парацетамол, через підвищений ризик серйозних побічних реакцій (див. розділ «Протипоказання»).

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

- *аспірином (ацетилсаліциловою кислотою)*, оскільки це може збільшити ризик виникнення побічних реакцій, крім випадків, коли аспірин (доза не вище 75 мг на добу) був призначений лікарем. Експериментальні дані свідчать, що при одночасному застосуванні ібупрофен може пригнічувати вплив низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) на агрегацію тромбоцитів. Однак можливість екстраполяції цих даних на клінічну ситуацію обмежена, тому немає остаточних висновків про те, що регулярне довготривале застосування ібупрофену може зменшити кардіопротекторний ефект низьких доз ацетилсаліцилової кислоти. При несистематичному застосуванні ібупрофену такі клінічно значущі ефекти вважаються малоймовірними;

- *іншими НПЗЗ, включно із селективними інгібіторами ЦОГ-2*, оскільки це може призвести до підвищеної частоти виникнення побічних реакцій (див. розділ «Протипоказання»).

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

- *хлорамфенікол*: підвищена концентрація хлорамфеніколу у плазмі крові;
- *холестирамін*: швидкість абсорбції парацетамолу знижується холестираміном, тому парацетамол слід застосовувати за 1 годину до прийому холестираміну, якщо потрібна максимальна аналгезія;
- *метоклопрамід та домперидон*: всмоктування парацетамолу збільшується метоклопрамідом та домперидоном, однак їх можна застосовувати одночасно;
- *варфарин*: антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів може посилюватися при тривалому регулярному застосуванні парацетамолу з підвищеним ризиком кровотечі; періодичне застосування не має суттєвого впливу;
- **флуклоксацилін**: одночасний прийом асоціюється з метаболічним ацидозом високим аніонним дефіцитом, особливо у пацієнтів з факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Антикоагулянти. НПЗЗ можуть збільшити лікувальний ефект таких антикоагулянтів як варфарин. Антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів може бути посилений тривалим регулярним щоденним прийомом парацетамолу з підвищенням ризику кровотечі.

Антигіпертензивні та діуретичні засоби. Нестероїдні протизапальні засоби можуть зменшити лікувальний ефект цих препаратів та підвищити ризик виникнення нефротоксичного ефекту. У деяких пацієнтів з 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 з певною періодичністю надалі. Діуретики можуть збільшити ризик нефротоксичності НПЗЗ.

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

Ацетилсаліцилова кислота. Експериментальні дані свідчать, що ібупрофен може конкурентно пригнічувати ефект низької дози ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів при одночасному застосуванні цих препаратів. Однак обмеженість щодо екстраполяції цих даних на клінічну ситуацію не дають змоги зробити остаточні висновки, що регулярне довготривале застосування ібупрофену може зменшити кардіопротекторний ефект низьких доз ацетилсаліцилової кислоти. Вважається, що нерегулярне застосування ібупрофену, імовірно, не має ніяких клінічно значущих наслідків.

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).

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

Діуретики. Знижений лікувальний ефект діуретиків. Діуретики можуть підвищувати ризик нефротоксичності НПЗЗ.

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.

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

Зидовудин. Підвищений ризик гематологічної токсичності при сумісному застосуванні зидовудину та НПЗЗ. Існують 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.

Ризик, пов'язаний із передозуванням парацетамолу, вищий у пацієнтів з алкогольним ураженням печінки без симптомів цирозу. У разі передозування слід негайно звернутися до лікаря, навіть якщо пацієнт почувається добре, оскільки існує ризик

відстроченого серйозного ураження печінки.

Щоб зменшити ризик побічних реакцій, слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду, необхідного для усунення симптомів та приймати лікарський засіб разом з їжею.

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 відстроченого у часі серйозного ураження печінки.

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

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 з множинними факторами ризику.

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 нестероїдних протизапальних засобів, особливо шлунково-кишкових кровотеч або перфорацій, які можуть бути летальними. Якщо застосування нестероїдних протизапальних засобів 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 або алергічні захворювання після застосування нестероїдних протизапальних засобів або мають ці захворювання в анамнезі, може виникати бронхоспазм.

Вплив на серцево-судинну та цереброваскулярну систему.

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

Дані клінічного дослідження свідчать про те, що застосування ібупрофену, особливо у високих дозах (2400 мг на добу), може бути пов'язане з 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 класифікацією 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).

Повідомлялося про випадки синдрому Коуніса у пацієнтів, які отримували ібупрофен. Синдром Коуніса визначено як серцево-судинні симптоми, вторинні стосовно алергічної реакції або реакції гіперчутливості, що пов'язані зі звуженням коронарних артерій і потенційно призводять до інфаркту міокарда.

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.

Вплив на шлунково-кишкову систему.

Нестероїдні протизапальні засоби 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 присутності 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 слід розглядати комбіновану терапію захисними препаратами (наприклад, мізопростол або інгібітори протонної помпи), а також для пацієнтів, які потребують супутньої низької дози ацетилсаліцилової кислоти або інших препаратів, що можуть збільшити ризик з боку шлунково-кишкового тракту.

Пацієнтам із 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 (СИЗС) або антитромбоцитарні препарати, такі як аспірин.

Виникнення шлунково-кишкової кровотечі або виразки у пацієнтів, які отримують препарати, що містять ібупрофен, вимагає негайного припинення лікування цим препаратом.

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.

Тяжкі шкірні реакції (ТШПР).

Дуже рідко повідомляли про тяжкі форми шкірних побічних реакцій (ТШПР), включаючи ексfolіативний дерматит, мультиформну еритему, 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).

Вплив на фертильність у жінок.

Існують обмежені дані, що лікарські засоби, які пригнічують синтез циклооксигенази/простагландину, можуть впливати на процес овуляції. Цей процес є оборотним після припинення лікування. Жінкам, які мають проблеми з зачаттям або яких обстежують з приводу безпліддя, слід утриматись від застосування препарату.

Маскування симптомів основних інфекцій.

Ібупрофен може замаскувати симптоми інфекційного захворювання, що може призвести до затримки початку відповідного лікування і тим самим ускладнити перебіг захворювання. Це спостерігалось при бактеріальній позагоспітальній пневмонії та бактеріальних ускладненнях вітряної віспи. Коли ібупрофен застосовують 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.

Важлива інформація щодо допоміжних речовин.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну таблетку, тобто його можна вважати таким, що не містить натрію.

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.

Реєструвалися вроджені аномалії після застосування НПЗЗ у людей, але вони мають низьку частоту та, як правило, не мають помітної закономірності.

Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування ібупрофену може спричинити олігогідрамніоз 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 другому триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування. Тому протягом першого та другого триместру вагітності лікарський засіб Аффида Плюс не слід призначати, якщо в цьому немає потреби. Якщо препарат застосовується жінкою, яка намагається завагітніти, або протягом першого і другого триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Допологовий моніторинг олігогідрамніозу та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу ібупрофену протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу Аффида Плюс слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніоз або звуження артеріальної протоки.

Протягом третього триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть спричинити ризики:

Ризики для плода:

- серцево-легенева токсичність (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);
- ниркова дисфункція (див. вище);

Ризики для матері наприкінці вагітності та для новонародженого:

- можливе подовження часу кровотечі, антиагрегаційний ефект, який може виникати навіть при дуже низьких дозах;
- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки чи подовження пологів.

Препарат протипоказаний у III триместрі вагітності (див. Розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю

Ібупрофен та його метаболіти можуть проникати в 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.

Найменшу ефективну дозу слід застосовувати протягом найменшого часу, необхідного для полегшення 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 хворого.

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 ймовірності побічних ефектів приймати препарат під час прийому їжі.

Пацієнти літнього віку.

Не потребують коригування дозування.

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, фенobarбітоном, фенітоїном, примідоном, рифампіцином, звіробоем 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 парацетамолу 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, кому та мати летальний наслідок. Гостра ниркова недостатність із гострим некрозом каналців може проявлятися сильним поперековим болем, гематурією, протеїнурією та розвинути навіть при відсутності тяжкого ураження печінки. Відзначалися 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 та можуть не відображати тяжкості передозування або 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 препарату. Ефективність антидоту різко знижується після цього часу.

При необхідності пацієнту слід внутрішньовенно вводити N-ацетилцистеїн згідно зі встановленим переліком доз. При відсутності блювання можна застосувати метіонін перорально як відповідну альтернативу у віддалених районах поза лікарнею.

Лікування пацієнтів, у яких відзначається 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 нестероїдних протизапальних засобів, 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 можливі токсичні ураження центральної нервової системи, які проявляються сонливістю, інколи – нервовим збудженням та

дезорієнтацією або комою. Інколи у пацієнтів спостерігаються судоми. При тяжкому отруєнні можливий розвиток метаболічного ацидозу; протромбіновий індекс/міжнародне нормалізоване відношення (INR) може бути підвищеним, імовірно, внаслідок впливу на фактори згортання крові. Може виникати гостра ниркова недостатність та ураження печінки при наявності зневоднення. У хворих на бронхіальну астму можливе загострення перебігу захворювання.

Лікування. Лікування повинно бути симптоматичним та підтримуючим, 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 препарату. При частих або тривалих судомах слід приймати діазепам або лоразепам внутрішньовенно. Для лікування бронхіальної астми слід застосовувати бронходилататори.

Побічні реакції.

Результати клінічних досліджень, проведених при застосуванні цього препарату, 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 ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних). У межах кожної групи за частотою побічні реакції подано в порядку зменшення проявів.

Клас системи органів	Частота	Побічна реакція
З боку системи 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. Симптомами можуть включати набряк обличчя, язика та гортані, задишку, тахікардію, гіпотензію (анафілаксія, ангіоневротичний набряк або тяжкий шок) ² .
Психічні розлади	Дуже рідко	Сплутаність свідомості, депресія та галюцинації.
З боку нервової системи	Нечасто	Головний біль і запаморочення.
	Дуже рідко	Асептичний менінгіт ³ , парестезія, неврит зорового нерва та сонливість.
З боку органів зору	Дуже рідко	Порушення зору.
З боку органів слуху та рівноваги	Дуже рідко	Шум у вухах і вертиго.
З боку серця	Дуже рідко	Серцева недостатність та набряк ⁴ .
	Частота невідома	Синдром Коуніса
З боку судин	Дуже рідко	Гіпертензія ⁴ .
З боку дихальної системи та органів середостіння	Дуже рідко	Респіраторна чутливість, у тому числі 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 або шлунково-кишкова кровотеча, мелена, гематемезис ⁶ , виразки в ротовій порожнині, загострення коліту та хвороби Крона ⁷ , гастрит, панкреатит, метеоризм і запор.
З боку гепатобіліарної системи	Дуже рідко	Порушення функції печінки, гепатит та жовтяниця ⁸ .
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Посилене потовиділення.
	Нечасто	Різні шкірні висипання ² .
	Дуже рідко	Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР) (включаючи мультиформну еритему, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), пурпура ² .
З боку сечовивідної системи	Частота невідома	Індукована лікарськими засобами еозинофілія із системними симптомами (DRESS-синдром). Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП).
	Дуже рідко	Реакції світлочутливості.
	Дуже рідко	Різні форми нефротоксичності, в тому числі інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром та гостра або хронічна ниркова недостатність ⁹ .
З боку метаболізму та харчування	Частота невідома	Метаболічний ацидоз з високим аніонним проміжком ¹⁰
Загальні розлади	Дуже рідко	Втома і дискомфорт.
Лабораторні дослідження	Часто	Підвищений рівень аланінамінотрансферази, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази та погіршення функціональних проб печінки, спричинених застосуванням парацетамолу.
	Нечасто	Підвищений рівень креатиніну, підвищений рівень сечовини крові. Підвищений рівень аспартатамінотрансферази, підвищений рівень лужної фосфатази в крові, підвищений рівень креатинінфосфокінази в крові, знижений рівень гемоглобіну та підвищений рівень тромбоцитів.

Опис окремих побічних реакцій

¹Приклади включають агранулоцитоз, анемію, апластичну анемію, гемолітичну анемію, лейкопенію, нейтропенію, панцитопенію та тромбоцитопенію. Першими ознаками є: гарячка, біль у горлі, виразки у ротовій порожнині, грипоподібні симптоми, тяжка форма виснаження, нез'ясована кровотеча, синці та носова кровотеча.

²Існують повідомлення про виникнення реакцій підвищеної чутливості. До таких реакцій належать (а) неспецифічні алергічні реакції та анафілаксія, (б) реакції з боку дихальних шляхів, зокрема бронхіальна астма, загострення астми, бронхоспазм або задишка, або (в) різні реакції з боку шкіри, зокрема висипання різного типу, свербіж, кропив'янка, пурпура, ангіоневротичний набряк та рідше – ексfolіативний та бульозний дерматози (зокрема епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона та мультиформна еритема).

³Механізм 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»).

⁴Клінічні 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»).

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

⁶Іноді летальні, особливо у людей літнього віку.

⁷Див. розділ «Особливості застосування».

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

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

¹⁰Випадки 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

Важливо повідомляти про можливі побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу проводити постійний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 або 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

АЛКАЛОЇД АД Скоп'є.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Північна Македонія.