

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Antinevralgic Forte comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acid acetilsalicilic 250 mg, paracetamol 250 mg și cafeină 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 21,83 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Descriere: Comprimate oblongi, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu dimensiunile 16 x 8 mm, fără linie mediană.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste:

- pentru tratamentul acut al cefaleei ușoare sau moderate în episoadele de migrenă cu sau fără aură,
- pentru tratamentul cefaleei de tip tensional.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste*

Doza uzuală este 1 - 2 comprimate de Antinevralgic Forte (corespunzător la acid acetilsalicilic 250 - 500 mg, paracetamol 250 - 500 mg și cafeină 50 - 100 mg) de până la de trei ori pe zi dacă este nevoie. Intervalul dintre două doze trebuie să fie cel puțin 4 ore.

Doza maximă zilnică este de 6 comprimate în 24 ore (corespunzător la acid acetilsalicilic 1500 mg, paracetamol 1500 mg și cafeină 300 mg).

*Copii și adolescenți*

Medicamentul nu este destinat copiilor cu vârsta sub 12 ani.

*Grupe speciale de pacienți:*

*Insuficiență renală*

La pacienții cu funcție renală redusă, se recomandă creșterea intervalului dintre doze. În caz de insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-50 ml/min), intervalul minim între două doze ar trebui să fie de 6 ore. Antinevralgic Forte este contraindicat în caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

### *Insuficiență hepatică*

Este recomandabil să nu se administreze la acești pacienți dozele maxime și intervalul dintre doze să fie de cel puțin 6 ore. Antinevralgic Forte este contraindicat în caz de insuficiență hepatică severă.

### *Vârstnici*

Cu excepția cazului în care există insuficiență renală sau hepatică, nu este necesară ajustarea dozelor.

### Mod de administrare

Comprimatele trebuie administrate dizolvate într-o cantitate mică de lichid sau întregi (nemestecate) cu o cantitate suficientă de lichid.

Pacienții nu trebuie să utilizeze Antinevralgic Forte mai mult de 3 - 4 zile și nici în doze mai mari fără recomandarea medicului sau medicului dentist.

## **4.3 Contraindicații**

Antinevralgic Forte nu trebuie utilizat

- în caz de hipersensibilitate la acid acetilsalicilic, paracetamol, cafeină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- în caz de hipersensibilitate la salicilați sau alte AINS, care s-a manifestat ca astm, urticarie, polipi nazali, angioedem sau alte reacții alergice;
- la pacienți cu ulcere gastrointestinale active;
- la pacienți cu insuficiență hepatică severă;
- la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);
- la pacienți cu insuficiență cardiacă severă, necontrolată terapeutic;
- la pacienți cu diateză hemoragică (de exemplu, hemofilie);
- dacă se administrează concomitent metotrexat într-o doză de 15 mg sau mai mult săptămânal ;
- în ultimul trimestru de sarcină;
- la copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani;
- la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani cu boală febrilă virală (varicelă sau boli asemănătoare gripei) din cauza riscului de apariție a sindromului Reye (vezi pct. 4.4).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Medicamentul poate fi utilizat doar cu precauții speciale, sub supraveghere medicală

- la pacienți cu astm bronșic, rinită alergică, polipi nazali și alte afecțiuni alergice;
- la pacienți cu simptome gastrice sau intestinale (de asemenea cronice și recurente), și la pacienți cu antecedente de ulcere gastrointestinale, sângerări gastrointestinale sau perforație;
- la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată sau cu afecțiuni renale preexistente;
- la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (de exemplu, din cauza consumului cronic excesiv de alcool etilic sau hepatitei) și la utilizarea concomitentă a medicamentelor hepatotoxice;
- la pacienți cu insuficiență cardiacă;
- la pacienți cu sindrom Gilbert (M. Gilbert-Meulengracht);
- la pacienți cu rezerve scăzute de glutatation;
- înainte de intervenții chirurgicale (inclusiv intervenții chirurgicale minore, cum ar fi extracțiunile dentare);
- la pacienți cu hipertiroidie;
- la pacienți cu gută;
- la pacienți diagnosticați cu mastocitoză, la care utilizarea acidului acetilsalicilic poate duce la reacții de hipersensibilitate grave (incluzând șoc circulator cu eritem facial tranzitoriu, hipotensiune arterială, tahicardie și vărsături);
- la pacienți tratați concomitent cu medicamente anticoagulante, antiagregante plachetare, heparină cu efect sistemic, medicamente trombolitice, corticosteroizi și ISRS (vezi pct. 4.5 și 4.8).
- la pacienții care urmează tratament concomitent cu nicorandil și AINS, inclusiv acid

acetilsalicilic și acetilsalicilat de lizină, există un risc crescut de apariție a complicațiilor grave, cum sunt ulcerații, perforații și hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție la pacienții cu:

- tulburări de anxietate (datorită riscului de accentuare a acestora)
- aritmie (datorită riscului de accentuare a tahicardiei sau a extrasistolelor)

Pacienții trebuie instruiți să solicite sfatul medicului dacă durerea persistă timp de 3-4 zile sau se înrăutățește, apar simptome noi sau sunt prezente roșeață sau umflături, deoarece acestea pot fi semne ale unei afecțiuni grave.

Antinevralgic Forte nu trebuie utilizat în cazul tratamentului concomitent cu alte medicamente care conțin paracetamol sau acid acetilsalicilic.

Tratamentul concomitent cu levotiroxină și salicilați trebuie abordat prin monitorizarea nivelului total de hormoni tiroidieni (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență dacă paracetamolul este administrat concomitent cu flucloxacilină din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat (AMDAR), în special la pacienții cu insuficiență renală severă, sepsis, malnutriție și alte surse de deficit de glutatation (de exemplu alcoolism cronic), precum și cei care folosesc doze maxime zilnice de paracetamol. Se recomandă monitorizarea atentă, inclusiv măsurarea 5-oxoprolinei urinare.

#### Reacții adverse cutanate severe (RACS):

La utilizarea de paracetamol au fost raportate reacții cutanate care pun viața în pericol, cum sunt sindromul Stevens-Johnson (SSJ), pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) și necroliza epidermică toxică (NET). Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele acestora și supravegheați cu atenție pentru apariția de reacții cutanate. Dacă apar semne și simptome de SSJ, PEGA și NET (de exemplu erupție cutanată progresivă, frecvent cu vezicule sau leziuni ale mucoaselor), pacienții trebuie să oprească imediat tratamentul și să solicite asistență medicală.

Consumul excesiv de cafeină (de exemplu cafea, ceai sau unele băuturi la doză) trebuie evitat în timpul utilizării acestui medicament.

La pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, acest medicament trebuie administrat sub supraveghere medicală atentă, din cauza riscului de hemoliză (vezi pct. 4.8).

#### Insuficiență hepatică, alcool etilic

Pe baza experienței după punerea pe piață cu utilizarea de paracetamol, a devenit cunoscut faptul că hepatotoxicitatea poate apărea chiar și la doze terapeutice, atunci când se administrează o doză de 4 g/zi (doza terapeutică maximă) sau după un tratament de scurtă durată și la pacienți fără disfuncții hepatice preexistente. Afectarea hepatică poate să apară la doze mai mici, dacă paracetamolul interacționează cu alcoolul etilic, inductori ai enzimelor hepatice sau alți agenți hepatotoxici. Consumul de alcool etilic de lungă durată crește semnificativ toxicitatea paracetamolului. În timpul tratamentului nu trebuie utilizate băuturi alcoolice.

Se recomandă precauții suplimentare și monitorizare regulată a testelor funcției hepatice la pacienți cu insuficiență hepatică și la pacienți care utilizează doze mari de paracetamol pe o perioadă mai lungă.

Alcoolul etilic poate să crească riscul de afectare gastrointestinală atunci când este luat cu acid acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

#### Sângerări gastrointestinale și ulcerații

Bazat pe mecanismul lor de acțiune, acidul acetilsalicilic și metabolitul său acidul salicilic produc afectare locală a țesutului precum și iritație a mucoaselor. Chiar și la doze terapeutice, este posibil să apară ulcere și sângerări la nivelul tractului gastrointestinal. Utilizarea cronică poate astfel să ducă la anemie (anemie sideroblastică). Ca urmare, cazuri de ulcere gastrointestinale preexistente sunt asociate cu risc de hemoragii periculoase determinate de reducerea coagulabilității sângelui produsă de

acidul acetilsalicilic.

Administrarea concomitentă cu acid acetilsalicilic și alte AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai COX-2, trebuie evitată.

În timpul tratamentului cu orice AINS, au fost raportate în orice moment în timpul tratamentului, sângerări gastro-intestinale grave, ulcere sau perforații, care pot fi letale, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de reacții adverse gastrointestinale grave.

La vârstnici, tratamentul cu AINS este mai frecvent asociat cu reacții adverse, în special hemoragii și perforații ale tractului gastrointestinal, care pot pune viața în pericol. Trebuie să se sublinieze la pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, mai ales la cei care sunt vârstnici, să raporteze medicului, în mod deosebit la începutul tratamentului, orice simptom gastrointestinal neobișnuit (în special hemoragie gastrointestinală).

Se recomandă precauție la pacienți la care se administrează concomitent medicamente care ar putea să crească riscul de ulceratii și sângerări, cum sunt corticosteroizii administrați oral, anticoagulante cum este warfarina, antiagregante plachetare (de exemplu acid acetilsalicilic în doze mici folosite în tratamentul afecțiunilor cardiace) sau inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (vezi pct. 4.5).

Dacă apar sângerări gastrointestinale sau ulcere, tratamentul cu acid acetilsalicilic trebuie întrerupt. Riscul de sângerare, ulceratie și perforare gastrointestinală crește odată cu creșterea dozei de AINS pentru pacienții cu antecedente de ulcere, în special în asociere cu complicațiile de hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și pentru pacienții vârstnici. Aceste grupuri de pacienți trebuie inițial tratate cu cea mai mică doză posibilă. Tratamentul cu AINS în combinație cu medicamente protectoare (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie luat în considerare în aceste cazuri. Acest lucru se aplică și pacienților care iau concomitent alte medicamente care măresc riscul reacțiilor adverse gastro-intestinale (vezi pct. 4.5).

#### Hipersensibilitate și reacții asemănătoare astmului la salicilați

Se recomandă precauție la pacienții cu sensibilitate la acid acetilsalicilic și/sau la antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Antinevralgic Forte poate fi utilizat la pacienți cu hipersensibilitate sau reacții asemănătoare astmului la salicilați sau substanțe înrudite doar dacă au fost luate măsuri de precauție specifice (existența unor facilități specifice de medicină de urgență). Pacienții cu astm sau inflamații ale mucoasei nazale (polipi nazali) au reacții la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) manifestate ca atacuri de astm și inflamații localizate ale pielii și mucoaselor mai frecvente decât alți pacienți. De obicei, o situație similară se întâlnește la pacienți cu alergii.

Reacțiile de hipersensibilitate severe și acute (de exemplu șocul anafilactic) sunt rar observate. Tratamentul trebuie întrerupt la primele semne ale unei reacții de hipersensibilitate după administrarea Antinevralgic Forte.

#### Afectare a fertilității feminine

Pentru acid acetilsalicilic administrat în doze  $\geq 500$  mg/zi: Există unele dovezi conform cărora medicamentele care inhibă ciclooxygenaza/sinteza prostaglandinelor pot determina afectări ale fertilității femeilor prin efect asupra ovulației. Acest efect este reversibil la oprirea tratamentului. La femei care au dificultăți în concepție sau cele care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie luată în considerare oprirea administrării acidului acetilsalicilic.

#### Excreția acidului uric

Doze mici de acid acetilsalicilic reduc eliminarea acidului uric. La pacienți predispuși, acest lucru poate duce la un atac de gută.

#### Nefropatia analgezică

Dacă există expunere simultană la substanțe nefrotice, insuficiență renală preexistentă, predispoziție genetică sau sindroame care predispun la insuficiență renală, utilizarea de lungă durată a combinației în doză fixă poate duce la creșterea riscului de apariție a nefropatiei analgezice la acești pacienți.

#### Utilizarea de lungă durată a analgezicelor

Utilizarea de lungă durată a unor doze mari de analgezice, de exemplu fără respectarea schemei de doze recomandate, poate duce la apariția unor episoade de cefalee care nu pot fi tratate cu creșterea dozei de medicament.

#### Înteruperea bruscă a utilizării analgezicelor

Înteruperea bruscă după utilizarea prelungită de doze mari de analgezice, fără respectarea schemei de doze recomandate, poate fi asociată cu apariția de episoade de cefalee precum și oboseală, dureri musculare, nervozitate și simptome vegetative. Aceste simptome de întrerupere dispar în câteva zile. Până atunci, nu trebuie utilizat niciun analgezic. Pacienții trebuie sfătuiți că utilizarea repetată a analgezicelor trebuie inițiată numai după recomandarea unui medic.

#### Antinevralgic Forte la copii și adolescenți cu boli febrile

Există o posibilă asociere între acidul acetilsalicilic și sindromul Reye când este administrat la copii și adolescenți. Din cauza conținutului de acid acetilsalicilic, Antinevralgic Forte nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani cu boli febrile (vezi pct. 4.3). Dacă bolile sunt asociate cu vărsături persistente, episoade de cefalee sau tulburări de conștiență, acestea pot fi semnele sindromului Reye, o afecțiune foarte rară, dar posibil amenințătoare de viață, care trebuie tratată medical imediat. Sindromul Reye se caracterizează prin encefalopatie neinfecțioasă și insuficiență hepatică și apare de obicei după încetarea semnelor acute de boală febrilă (varicelă, boală asemănătoare gripei).

#### Utilizarea de lungă durată a combinației de paracetamol și acid acetilsalicilic

În acord cu nivelul actual al cunoașterii, nu este posibil să se excludă faptul că utilizarea de lungă durată a combinației de paracetamol și acid acetilsalicilic conținute în acest medicament poate duce la creșterea nefrotoxicității comparativ cu situația în care substanțele sunt administrate separat. Ca urmare, dacă se utilizează fără prescripție medicală, Antinevralgic Forte trebuie utilizat doar o scurtă perioadă de timp pentru a îndepărta durerea acută.

#### Insuficiență renală, diabet zaharat, deshidratare, hipotensiune arterială cronică, traumatisme și pacienți tratați cu medicamente antireumatice

Antinevralgic Forte nu trebuie utilizat sau trebuie utilizat doar în cazuri excepționale, la pacienți care au insuficiență renală cronică ca urmare a bolilor, expunerii profesionale sau bazate pe o predispoziție familială, în special dacă membrii familiei sunt afectați de apariția repetată a infecțiilor și inflamațiilor la nivelul rinichilor și căilor urinare. Utilizarea frecventă trebuie evitată la pacienți cu diabet zaharat, deshidratare (de exemplu determinată de diaree, vreme caldă, efort fizic excesiv cu transpirații intense), hipotensiune arterială cronică, traumatisme sau la cei tratați cu medicamente antireumatice.

#### Interferența cu testele funcției tiroidiene

Acidul acetilsalicilic poate interfera cu testele funcției tiroidiene, ceea ce are ca rezultat concentrații fals-scăzute ale tiroxinei (T4) sau triiodotironinei (T3).

#### Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### **Acid acetilsalicilic**

##### Metotrexat

Acidul acetilsalicilic inhibă secreția tubulară a metotrexatului. Ca urmare, administrarea concomitentă duce la creșterea concentrației plasmatice a metotrexatului. Acest lucru crește riscul reacțiilor adverse ale metotrexatului care sunt în mod special grave la doze mari (utilizate în oncologie). Administrarea

concomitentă cu doze mari de metotrexat (15 mg pe săptămână și mai mari) este contraindicată (vezi pct. 4.3). Când se utilizează metotrexat în doze mai mici de 15 mg pe săptămână, se recomandă precauții suplimentare.

#### *Ibuprofen*

Date experimentale sugerează că ibuprofenul poate să inhibe efectul unor doze mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare când sunt utilizate concomitent. Cu toate acestea, limitările acestor date și neclaritățile referitoare la extrapolarea datelor obținute *ex vivo* la situațiile clinice implică faptul că nu se pot trage concluzii ferme pentru utilizarea regulată de ibuprofen, și niciun efect clinic relevant nu este considerat probabil să apară pentru utilizarea ocazională a ibuprofenului (vezi pct. 5.1).

#### *Alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)*

Administrarea concomitentă a altor AINS crește riscul unor efecte negative asupra mucoasei gastrointestinale din cauza inhibării sintezei prostaglandinelor citoprotectoare.

#### *Derivați de sulfoniluree și insulină*

Salicilații pot potența efectul hipoglicemiant al derivaților de sulfoniluree și insulinei. Câteva raportări de cazuri indică acest fapt. Mecanismul nu este clar dar poate include o scădere a legării derivaților de sulfoniluree de albumina plasmatică. Contrar acestui fapt, a fost observată o scădere a concentrației serice totale a glibenclamidei și o creștere a clearance-ului oral atunci când este administrată concomitent cu acidul acetilsalicilic. De aceea, poate fi necesară scăderea dozei medicamentului antidiabetic în cazul în care sunt utilizate doze mari de salicilați. Se recomandă creșterea numărului de testări ale glicemiei.

#### *Uricozurice (cum sunt probenecid, sulfînpirazonă, benzbromaronă)*

Salicilații au efect opus probenecidului, sulfînpirazonei, benzbromaronei – aceștia reduc efectul uricozuric. Nu este recomandată administrarea concomitentă a acestor medicamente .

#### *Acid valproic*

Administrarea concomitentă a salicilaților și a acidului valproic poate să ducă la scăderea legării acidului valproic de proteine și la inhibarea metabolizării acidului valproic, având ca rezultat creșterea nivelului seric a acidului valproic total și liber.

#### *Digoxină și litiu*

Acidul acetilsalicilic scade excreția renală a digoxinei și litiului, ducând la creșterea concentrației plasmatice a acestora. Este recomandată monitorizarea concentrației plasmatice a digoxinei și litiului când se începe și când se întrerupe un tratament cu acid acetilsalicilic. Poate fi necesară ajustarea dozelor.

#### *Fenitoină*

Salicilații scad legarea fenitoinii de albumina plasmatică. Acest lucru poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii, dar la creșterea fracției de fenitoină nelegate de proteinele plasmatice. Concentrația fracțiunii nelegate, și ca urmare efectul terapeutic, nu pare să fie modificat semnificativ.

#### *Corticosteroizi*

Cresc riscul de ulceratii gastrointestinale și sângerare (vezi pct. 4.4).

#### *Medicamente asociate cu risc de sângerare*

Există un risc crescut de sângerare, din cauza potențialului efect aditiv. Administrarea concomitentă a medicamentelor asociate cu risc de sângerare trebuie efectuată cu prudență.

#### *Anticoagulante*

Antinevralgic Forte poate crește efectul anticoagulantelor cum este warfarina (vezi pct. 4.4).

*Medicamente antiagregante plachetare, trombolitice și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)*

Cresc riscul de sângerări gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

*Alcool etilic*

Crește toxicitatea acidului acetilsalicilic, de exemplu alcoolul etilic poate crește riscul de afectare gastrointestinală când este consumat cu acid acetilsalicilic.

*Diuretice și antihipertensive*

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot scădea efectul antihipertensiv al diureticelor (de exemplu spironolactonă, furosemid) și altor medicamente antihipertensive. Tensiunea arterială trebuie monitorizată atent. Similar altor AINS, utilizarea concomitentă a acidului acetilsalicilic cu inhibitori ECA crește riscul de insuficiență renală acută.

*Ciclosporină și tacrolimus*

S-a sugerat că administrarea concomitentă a AINS și ciclosporinei sau tacrolimusului crește efectul nefrototoxic al ciclosporinei și tacrolimusului. Trebuie monitorizată funcția renală atunci când sunt administrate concomitent acidul acetilsalicilic și oricare din cele două medicamente.

*Acetazolamidă*

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a salicilaților cu acetazolamidă deoarece există un risc crescut de acidoză metabolică.

*Levotiroxină*

Salicilații, în special la doze mai mari de 2,0 g/zi, pot să inhibe legarea hormonilor tiroidieni de proteinele transportoare și, prin aceasta, să conducă la o creștere inițială tranzitorie a hormonilor tiroidieni liberi, urmată de o scădere globală a concentrațiilor totale de hormoni tiroidieni. Trebuie monitorizate concentrațiile de hormoni tiroidieni (vezi pct. 4.4).

*Vaccin împotriva varicelei*

Se recomandă ca administrarea salicilaților să se facă după un interval de șase săptămâni la pacienții care au primit vaccin împotriva varicelei. Au existat cazuri de sindrom Reye ca urmare a folosirii salicilaților în timpul infecțiilor cu varicelă.

*Nicorandil*

La pacienții care urmează tratament concomitent cu nicorandil și AINS, inclusiv acid acetilsalicilic și acetilsalicilat de lizină, există un risc crescut de apariție a complicațiilor grave, cum sunt ulceratii, perforații și hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

*Tenofovir*

Administrarea concomitentă a fumaratului de tenofovir disoproxil și a AINS poate crește riscul de insuficiență renală.

*Metamizol*

Metamizolul poate reduce efectul acidului acetilsalicilic asupra agregării trombocitelor, când aceste medicamente sunt luate concomitent. Prin urmare, această combinație trebuie utilizată cu prudență la pacienții care utilizează doze mici de acid acetilsalicilic pentru cardioprotecție.

Paracetamol

*Inductoare enzimatiche hepatice*

În studii de farmacocinetică, medicamentele inductoare enzimatiche cum sunt unele antiepileptice (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, glutetimidă) scad ASC plasmatică a paracetamolului la aproximativ 60%. Alte substanțe cu proprietăți inductoare enzimatiche (de exemplu rifampicină, barbiturice, sunătoarea) pot de asemenea să ducă la scăderea concentrațiilor plasmatice ale paracetamolului. În plus, riscul de afectare hepatică în timpul tratamentului cu doza maximă

recomandată de paracetamol este probabil mai mare la pacienții la care se administrează medicamente inductoare enzimatic.

Riscul de toxicitate la paracetamol poate fi crescut la pacienții tratați cu alte medicamente cu potențial hepatotoxic sau medicamente inductoare ale enzimelor hepatice microzomale, cum sunt anumite antiepileptice (precum fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina, topiramatul), rifampicina și alcoolul etilic. Metabolismul indus duce la o producție crescută a metabolitului oxidativ hepatotoxic al paracetamolului. Hepatotoxicitatea va apărea dacă acest metabolit depășește capacitatea normală de legare a glutatationului.

#### *Alcool etilic*

Consumul cronic de alcool etilic duce la inducția enzimelor hepatice și crește semnificativ riscul hepatotoxicității paracetamolului.

#### *Propantelină*

Administrarea concomitentă cu medicamente care întârzie evacuarea conținutului stomacului, cum este propantelina, poate întârzia absorbția paracetamolului și debutul acțiunii acestuia.

#### *Medicamente prokinetice (metoclopramidă, domperidonă)*

Dacă medicamentul este utilizat concomitent cu medicamente prokinetice, cum este metoclopramida sau domperidona, se poate accelera viteza de absorbție a paracetamolului și debutul acțiunii acestuia.

#### *Cloramfenicol*

Administrarea concomitentă de paracetamol și cloramfenicol poate întârzia marcat eliminarea cloramfenicolului crescând riscul de efecte toxice. Este recomandată monitorizarea concentrației plasmatică a cloramfenicolului dacă este administrat concomitent paracetamol cu cloramfenicol injectabil.

#### *Zidovudină*

Administrarea concomitentă de paracetamol și zidovudină crește tendința la neutropenie. Acest medicament trebuie utilizat concomitent cu zidovudină doar la recomandarea unui medic.

#### *Izoniazidă*

Unele raportări au sugerat că izoniazida poate crește hepatotoxicitatea potențială a paracetamolului. Trebuie acordată o atenție deosebită la dovezile clinice și de laborator ale hepatotoxicității în cazul administrării concomitente.

#### *Lamotrigină*

La administrarea concomitentă de paracetamol cu lamotrigină a fost raportată reducerea eficacității lamotriginei prin creșterea clearance-ului său hepatic.

#### *Probenecid*

Probenecidul inhibă legarea paracetamolului de acidul glucuronic, astfel ducând la o reducere a clearance-ului paracetamolului cu un factor de aproximativ 2 și conduce la o toxicitate mai ridicată. La pacienți care iau concomitent probenecid, doza de paracetamol trebuie redusă.

#### *Rășini fixatoare de acizi biliari (colestiramină)*

Rășinile fixatoare de acizi biliari pot reduce absorbția gastrointestinală a paracetamolului și chiar pot scădea eficacitatea acestuia dacă sunt administrate simultan cu acesta. În general, trebuie să existe un interval mai mare de 2 ore între administrarea rășinii și a paracetamolului, dacă este posibil.

#### *Anticoagulante (warfarină și alți antagoniști ai vitaminei K)*

Efectul anticoagulant al warfarinei și al altor antagoniști ai vitaminei K poate fi crescut prin utilizarea regulată prelungită a paracetamolului cu creșterea riscului de sângerare. Dozele administrate ocazional nu au un efect semnificativ. Pacienții care utilizează paracetamol și antagoniști ai vitaminei K trebuie monitorizați pentru o coagulare adecvată și apariția de complicații hemoragice.



### *Influența paracetamolului asupra investigațiilor paraclinice*

Rezultatele determinării concentrației plasmatice a acidului uric prin intermediul acidului fosfotungstic precum și ale determinării concentrației plasmatice a glucozei prin intermediul reacției glucozoxidazei-peroxidazei pot fi influențate prin administrarea de paracetamol.

### *Flucloxacilină*

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când paracetamolul este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

### *Cafeină*

Izoenzima 1A2 a citocromului P450 (CYP1A2) este principala enzimă implicată în metabolismul cafeinei la om. Ca urmare, sunt posibile interacțiuni ale cafeinei cu substanțe active care sunt substraturi, inhibitori sau inductori ai CYP1A2.

### *Antibiotice de tipul chinolonelor (cum sunt ciprofloxacină, norfloxacină)*

Administrarea concomitentă de medicamente inhibitoare ale girazei de tip chinolone poate întârzia eliminarea cafeinei și a produsului de degradare a acesteia, paraxantină:

- Metabolismul cafeinei este inhibat de ciprofloxacină. Acest lucru are ca rezultat o creștere de două ori a concentrației sale plasmatice.
- Studii realizate cu perfloxacină au arătat că principalul său metabolit norfloxacina poate scădea clearance-ul cafeinei la jumătate.

### *Fenilpropanolamină*

Fenilpropanolamina crește concentrația plasmatică a cafeinei de 4 ori comparativ cu monoterapia. Pot apărea reacții adverse aditive la nivelul SNC. A fost observat un caz de psihoză maniacoală când s-a administrat concomitent cafea (echivalent cu aproximativ 1 g cafeină pe zi) și fenilpropanolamină (150 mg). În plus, s-a raportat că această administrare concomitentă duce la o creștere mai mare a tensiunii arteriale decât fiecare substanță administrată separat.

### *Fluvoxamină*

Fluvoxamina este un inhibitor potent *in vitro* al CYP1A2. Studii experimentale la voluntari sănătoși au arătat că fluvoxamina scade clearance-ul cafeinei de la 107 ml/min la 21 ml/min. Acest lucru poate duce la intoxicație cu cafeină dacă fluvoxamina și cafeina sunt administrate concomitent.

### *Carbamazepină*

Carbamazepina determină creșterea metabolizării cafeinei la copii și adolescenți.

### *Clozapină*

Concentrația plasmatică a clozapinei este afectată de consumul de cafeină. Aceasta scade cu aproximativ 50% dacă pacienților li se administrează o dietă fără cafeină pe parcursul a 5 zile. Concentrațiile clozapinei cresc la valorile inițiale atunci când pacienții revin la un consum normal de cafeină. Mecanismul este probabil inhibarea prin cafeină a metabolizării clozapinei mediată de CYP1A2.

### *Litiu*

Cafeina crește clearance-ul litiului. Într-un studiu la om a fost observată o situație contrară atunci când consumul de cafeină din dietă a dus la o creștere de aproximativ 20% a litiului plasmatic.

### *Teofilină*

Cafeina scade eliminarea teofilinei și astfel poate potența efectele farmacodinamice și toxice ale acesteia.

### *Cimetidină, contraceptive orale, disulfiram*

Cimetidina, contraceptivele orale, disulfiramul scad metabolizarea cafeinei la nivelul ficatului.

#### *Medicamente cu efect sedativ*

Cafeina antagonizează efectul sedativ al mai multor substanțe, cum sunt barbituricele, antihistaminicele, etc.

#### *Simpatomimetice, tiroxină*

Cafeina întărește sinergic efectele unor substanțe care determină tahicardie, de exemplu simpatomimetice, tiroxină etc.

#### *Barbiturice și fumat*

Barbituricele și fumatul accelerează metabolizarea cafeinei.

#### *Substanțe de tipul efedrinei*

Cafeina crește potențialul de a produce dependență al substanțelor de tipul efedrinei.

#### Cafeină, paracetamol, acid acetilsalicilic și potențialul de dependență

Nu sunt disponibile dovezi care să arate o creștere a potențialului de a produce dependență al unor analgezice cum sunt acidul acetilsalicilic sau paracetamolul prin cafeină. Chiar dacă se poate asuma acest potențial bazat pe considerații teoretice, nu a fost evidențiată nicio dovadă a potențialului de a produce dependență al cafeinei în combinație cu acidul acetilsalicilic sau paracetamolul.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date adecvate despre utilizarea medicamentului cu această combinație de substanțe în doză fixă în timpul sarcinii. Cu excepția cazului când este absolut necesar, Antinevralgic Forte nu trebuie administrat la femei în primul și al doilea trimestru de sarcină din cauza conținutului de acid acetilsalicilic. Dacă o femeie care intenționează să rămână gravidă utilizează acid acetilsalicilic, sau dacă acidul acetilsalicilic este utilizat în primul și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului cât mai scurtă posibil. Din cauza acidului acetilsalicilic conținut, este contraindicată utilizarea Antinevralgic Forte în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

#### Acid acetilsalicilic

##### *Doze de 100-500 mg/zi:*

Nu există experiență clinică suficientă privind utilizarea de doze mai mari de 100 mg pe zi până la 500 mg pe zi. Ca urmare, recomandările de mai jos pentru doze de 500 mg pe zi și mai mari se aplică de asemenea pentru acest interval de doze.

##### *Doze de 500 mg/zi și mai mari:*

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate afecta negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionului/fătului. Date din studii epidemiologice indică un risc crescut de avort, de malformații cardiace după utilizarea unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor în stadiile incipiente ale sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a fost crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește cu doza și durata tratamentului. Datele epidemiologice disponibile pentru acidul acetilsalicilic indică un risc crescut de gastroschizis. Efectele toxicității asupra funcției de reproducere au fost observate în experimentele la animal (vezi pct. 5.3). La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor a dus la pierderi pre- și postimplantare și la mortalitate embriofetală. În plus, a fost raportată creșterea incidenței unor malformații variate, inclusiv cardiovasculare, la animale la care s-a administrat unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor în timpul perioadei de organogeneză. În timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină acidul acetilsalicilic nu trebuie utilizat decât dacă este absolut necesar. Dacă acidul acetilsalicilic este utilizat de o femeie care încearcă să conceapă un copil, sau în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută cât mai mică și durata cât mai scurtă posibil.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei prostaglandinelor pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate progresa spre insuficiență renală cu oligohidramnios;

mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- posibilă prelungire a timpului de sângerare și efect antiagregant care poate apărea chiar și la doze foarte mici.
- inhibare a contracțiilor uterine, rezultând travaliu amânat sau prelungit.

În consecință, acidul acetilsalicilic în doze mai mari de 100 mg/zi este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

#### Paracetamol

Un volum mare de date privind femeile gravide nu au indicat nici efecte malformative, nici toxicitate fetală/neonatală. Studiile epidemiologice asupra dezvoltării sistemului nervos la copiii expuși la paracetamol în timpul vieții intrauterine au dat rezultate neconcludente. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii; cu toate acestea, trebuie utilizat în doza minimă eficace, pentru o perioadă de timp cât mai scurtă posibil și cu o frecvență cât se poate de mică.

#### Cafeină

Un număr mic de studii au arătat că poate exista un risc crescut de avort sau moarte a fătului în cazul consumului crescut de cafeină (mai mult de 200-300 mg pe zi), în special în combinație cu fumatul și alcoolul sau în cazul consumului unei cantități foarte mari de cafeină (mai mult de 800 mg pe zi).

#### Alăptarea

Acidul acetilsalicilic, paracetamolul și cafeina se excretă în laptele uman în cantități foarte mici. După consumul matern al unor doze mari de cafeină există posibilitatea să fie influențat comportamentul copilului hrănit la sân putând apărea nervozitate și somn agitat.

Doze mari de acid acetilsalicilic administrate regulat pot afecta coagularea la nou-născut. În plus, acidul acetilsalicilic nu este recomandat în timpul alăptării din cauza riscului posibil de sindrom Reye precum și de sângerare a nou-născutului din cauza hipoprotrombinemiei.

Paracetamolul, dacă este considerat necesar pentru mamă, este de ales în timpul alăptării. În experiența pe termen lung cu administrarea de paracetamol nu a fost raportată nicio reacție adversă la sugarii hrăniți la sân cu excepția unui singur caz de erupție cutanată tranzitorie maculopapulară.

Utilizarea de scurtă durată a Antinevralgic Forte în dozele recomandate, nu necesită întreruperea alăptării. Cu toate acestea monoterapia cu paracetamol este de ales. Antinevralgic Forte nu trebuie utilizat pe termen lung sau în doze mari în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Există unele dovezi conform cărora medicamentele care inhibă ciclooxigenaza/sinteza prostaglandinelor pot determina afectări ale fertilității femeilor prin efect asupra ovulației. Acest efect este reversibil la oprirea tratamentului.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pacienții trebuie informați că pot apărea reacții adverse în timpul tratamentului cu Antinevralgic Forte, cum sunt somnolența și tulburările de vedere și că în studiile clinice au fost raportate simptome cum sunt amețeli și tulburări de echilibru. Prin urmare, este necesară precauție în timpul conducerii vehiculelor și folosirii utilajelor. Dacă pacienții observă astfel de simptome, trebuie să evite activitățile menționate mai sus.

### **4.8 Reacții adverse**

Următorul tabel însumează reacțiile adverse ale acidului acetilsalicilic, paracetamolului și cafeinei împărțite pe categorii conform terminologiei MedDRA prezentate împreună cu frecvența acestora: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $\leq 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Conform studiilor controlate cu placebo care au inclus 1143 pacienți la care s-a administrat o combinație în doză fixă de acid acetilsalicilic, paracetamol și cafeină s-au raportat următoarele reacții adverse:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Tulburări psihice	rare	agitație
Tulburări ale sistemului nervos	frecvente	amețeli
	rare	tremor
Tulburări acustice și vestibulare	rare	vertij
Tulburări cardiace	mai puțin frecvente	palpitații
	rare	tahicardie
Tulburări gastrointestinale	frecvente	durere abdominală, dispepsie, greață
	mai puțin frecvente	vărsături
	rare	diaree, esofagită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	rare	hiperhidroză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	rare	stare de epuizare

Alte reacții adverse, sau reacții adverse care apar cu frecvență mai mare decât este menționat mai sus, ale substanțelor active ale Antinevralgic Forte administrate separat, sunt prezentate mai jos.

#### Acid acetilsalicilic:

Lista de reacții adverse de mai jos cuprinde toate reacțiile adverse cunoscute până în prezent care apar în asociere cu utilizarea terapeutică a acidului acetilsalicilic, inclusiv reacțiile observate la pacienții cu reumatism tratați pe o perioadă lungă. Tulburările gastro-intestinale apar mai probabil atunci când sunt luate doze mai mari.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	cu frecvență necunoscută	trombocitopenie, anemie hemolitică la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (vezi pct. 4.4), pancitopenie, bicitopenie, anemie aplastică, insuficiența măduvei hematopoietice, agranulocitoză, neutropenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	mai puțin frecvente	reacții de hipersensibilitate (reacții cutanate)
	rare	reacții de hipersensibilitate (dispnee, hipotensiune arterială, șoc anafilactic, angioedem, reacții cutanate severe, inclusiv eritem polimorf)
Tulburări endocrine	foarte rare	hipoglicemie
Tulburări oculare	cu frecvență necunoscută	tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	cu frecvență necunoscută	hipoacuzie pentru cuvinte, tinitus

Tulburări vasculare	cu frecvență necunoscută	hemoragie <sup>1,2</sup> , vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	cu frecvență necunoscută	edem pulmonar non-cardiogen în condițiile utilizării cronice și în contextul unei reacții de hipersensibilitate din cauza acidului acetilsalicilic
Tulburări gastrointestinale	frecvente	dureri abdominale, simptome gastro-intestinale cum sunt epigastralgie, sângerări oculte, pirozis, greață și vărsături
	mai puțin frecvente	diaree
	rare	ulcer gastro-intestinal* și hemoragie care poate duce la anemie feriprivă, în foarte rare situații
	foarte rare	perforație gastro-intestinală*
	cu frecvență necunoscută	duodenită erozivă*, gastrită erozivă*, colită*, pancreatită acută în contextul unei reacții de hipersensibilitate din cauza acidului acetilsalicilic
Tulburări hepatobiliare	foarte rare	creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice, tulburări ale funcției hepatice
	cu frecvență necunoscută	lezare hepatică, mai ales de tip hepatocelular, hepatită cronică
Tulburări renale și ale căilor urinare	foarte rare	afectare renală
	cu frecvență necunoscută	insuficiență renală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	cu frecvență necunoscută	erupție fixă

\* Aceste reacții adverse pot fi sau nu asociate cu hemoragie și pot apărea la orice doză de acid acetilsalicilic și la pacienți cu sau fără simptome de alarmă ori cu sau fără antecedente de evenimente adverse gastro-intestinale grave. În cazul apariției durerilor abdominale, a scaunelor cu aspect gudronat sau hematemezei, pacientul trebuie să oprească acidul acetilsalicilic și să informeze imediat medicul.

<sup>1</sup>- Poate fi letală în cazuri izolate

<sup>2</sup>- Pot să apară următoarele tipuri de sângerare: hemoragie intracraniană, hemoragie gastro-intestinală, epistaxis, sângerare gingivală sau hemoragie cutanată cu prelungirea posibilă a timpului de sângerare – acest efect poate persista timp de 4-8 zile după utilizarea acidului acetilsalicilic.

Paracetamol:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	foarte rare	tulburări ale hemogramei complete (hemogramă anormală) care includ: trombocitopenie, leucocitopenie, pancitopenie, agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar	foarte rare	reacții de hipersensibilitate, inclusiv eritem, urticarie, greață, angioedem, hipersudorație, dispnee, scădere a tensiunii arteriale și șoc anafilactic, bronhospasm la pacienți cu reacții alergice la AINS
Tulburări hepatobiliare	rare	creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice
	cu frecvență necunoscută	hepatită cu citoliză, care poate duce la insuficiență hepatică acută
	rare	eritem

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	foarte rare	reacții cutanate grave precum necroliză epidermică toxică (NET), sindrom Stevens-Johnson (SSJ), pustuloză exantematică generalizată acută, erupție cutanată fixă determinată de medicament (vezi pct. 4.4)
--	-------------	--

Au fost raportate cazuri izolate de deteriorare (agravare) a inflamației legate de infecții, asociate în timp cu utilizarea sistemică a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu dezvoltarea de fascie necrozantă). Aceste efecte sunt, posibil, legate de acțiuni antiinflamatorii ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Dacă apar semne ale unei noi infecții sau aceste semne se pot agrava în timpul tratamentului cu Antinevralgic Forte, pacienților li se recomandă să se adreseze medicului fără întârziere. Este recomandabil să se verifice dacă este indicată utilizarea de antimicrobiene/tratamentului antibiotic.

Nu există date disponibile care să arate că o combinație fixă crește măsura în care apar și extinde tipul de reacții adverse ale substanțelor luate separat sau extinde paleta acestor efecte, cu condiția ca aceasta să fi fost utilizată în conformitate cu reglementările.

Cafeină:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	insomnie
Tulburări gastrointestinale	tulburări gastrice

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: adr@anm.ro  
Website: www.anm.ro

## 4.9 Supradozaj

Pacienții vârstnici, copiii, pacienții cu insuficiență hepatică, cei care abuzează cronic de alcool etilic sau cei cu malnutriție cronică, precum și pacienții care utilizează medicamente inductoare enzimatică în același timp cu tratamentul dat, au risc crescut de intoxicație cu rezultat posibil letal.

Simptomele și abordarea terapeutică a supradozajului cu acid acetilsalicilic și paracetamol constă în simptome individualizate și opțiuni terapeutice descrise de obicei pentru intoxicația cu fiecare substanță în parte.

#### Acid acetilsalicilic

Intoxicație acută cu evoluție posibil letală poate să apară la adulți, după ingerarea unei doze unice de 10 g sau mai mare de acid acetilsalicilic, și după o singură doză de 3 g sau mai mare la copii. Moartea apare de obicei din cauza insuficienței respiratorii.

#### Simptomele intoxicației acute cu acid acetilsalicilic:

Concentrațiile plasmatică de acid acetilsalicilic de 300 - 350 micrograme/ml și mai mari pot provoca simptome de toxicitate și concentrațiile plasmatică de aproximativ 400 - 500 micrograme/ml provoacă stări de comă sau deces.

În plus față de tulburările echilibrului acido-bazic, echilibrului electrolitic (de exemplu hipopotasemie), hipoglicemie, erupții pe piele sunt observate și hemoragii gastro-intestinale,

hiperventilație, tinitus, greață, vărsături, tulburări de vedere și auz, dureri de cap, stare de confuzie și amețeli. Cazurile severe de supradozaj se pot manifesta ca delir, tremor, convulsii, dificultăți la respirație, atacuri de transpirație, deshidratare prin lipsa aportului de lichide, hipertermie și comă. Spre deosebire de simptomele de supradozaj acut, supradozajul cronic cu acid acetilsalicilic se manifestă cu tulburări care afectează în principal sistemul nervos central ("salicilism"; vezi pct. 4.8). Edemul pulmonar non-cardiogen poate apărea în condițiile supradozajului acut sau cronic cu acid acetilsalicilic (vezi pct. 4.8).

Utilizarea unor doze mari de către persoane cu tulburări specifice pot fi asociate cu apariția tulburărilor echilibrului acido-bazic și cu retenție de sodiu și apă.

### Paracetamol

Utilizarea unor doze excesiv de mari de paracetamol poate duce la dezvoltarea unei intoxicații cu întârziere de 24 - 48 ore. La om, administrarea orală a unor doze mai mari de 6 g paracetamol, asociate cu concentrații plasmatiche de 200 - 300 micrograme/ml, după 4 ore, 100 - 150 micrograme/ml după 8 ore, 50 - 80 micrograme/ml după 12 ore și 30 - 45 micrograme/ml, după 15 ore, poate duce la insuficiența celulară hepatică cu evoluție letală prin comă hepatică. Hepatotoxicitatea paracetamolului este direct dependentă de concentrația sa plasmatică. Riscul de supradozaj este mai mare la pacienții cu o boală hepatică. Utilizarea concomitentă a inductorilor enzimatici și a alcoolului etilic poate duce la insuficiență hepatică, chiar dacă sunt folosite doze de paracetamol nontoxice. Fără o legătură cu cele menționate mai sus, a fost descrisă de asemenea insuficiența renală ca urmare a necrozei tubulare.

#### *Între simptomele posibile ale intoxicației cu paracetamol pot fi incluse*

- Greață, vărsături, anorexie, paloare, dureri abdominale, transpirații, somnolență și stare generală de rău, în general apar în primele 24 de ore după supradozajul cu paracetamol.
- Supradozajul cu paracetamol poate determina citoliză hepatică care poate duce la insuficiență hepatocelulară, sângerare gastrointestinală, acidoză metabolică, encefalopatie, coagulare intravasculară diseminată, comă și deces. Creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice, lactat dehidrogenazei și bilirubinei cu o scădere a concentrației serice a protrombinei pot să apară la 12-48 de ore după supradozajul acut.
- Ziua 2: îmbunătățirea stării subiective de sănătate cu toate că apar durere abdominală moderată, mărirea dimensiunilor ficatului, creșterea concentrațiilor plasmatiche ale bilirubinei, creșterea timpului de protrombină și reducerea diurezei.
- Ziua 3: concentrații plasmatiche ridicate ale transaminazelor, icter, coagulopatie, hipoglicemie.

Poate, de asemenea, să ducă la pancreatită, anomalii la nivelul miocardului, insuficiență renală acută cu necroză tubulară acută și pancitopenie.

Paracetamolul nu trebuie să fie luat pe perioade lungi de timp sau în doze mai mari. Au fost descrise cazuri de hepatită agresivă cronică reversibilă, în cazul în care au fost luate doze zilnice de 3,9 și 2,9 g timp de un an. Doze zilnice cu administrare orală, care au dus la insuficiență hepatică, sunt raportate a fi de aproximativ 5,8 g de la cei care nu consumă alcool etilic, cu simptome de intoxicație care apar deja după 3 săptămâni de utilizare.

### Cafeină

#### *Simptomele intoxicației cu cafeină*

De regulă, simptomele precoce ale intoxicației cu cafeină sunt tremorul și neliniștea urmate de simptome cum sunt greață, vărsături, tahicardie, amețală, somnolență și stare de confuzie. În intoxicația severă pot apărea delir, convulsii, hipopotasemie, hiperglicemie, simptome la nivelul sistemului nervos central, reacții adverse cardiovasculare inclusiv afectare miocardică, aritmii supraventriculare și ventriculare dacă au fost utilizate cantități mari pe o perioadă scurtă de timp.

Supradozajul cu Antinevralgic Forte poate determina cefalee.

### Abordare terapeutică

Opțiunile terapeutice pentru a trata simptomele de intoxicație nu sunt diferite de măsurile care sunt de obicei luate pentru a reduce absorbția substanțelor active (lavaj gastric și administrarea de cărbune

activat), controlul echilibrului hidric și electrolitic, precum și a tulburărilor de termoreglare și de respirație. Diureza forțată nu sprijină eliminarea salicilaților și ar putea duce la edem pulmonar. Ca urmare, nu ar trebui să fie utilizată. Există posibilitatea de a administra perfuzii de bicarbonat de sodiu și clorură de potasiu.

În ciuda lipsei simptomelor precoce semnificative, pacienții ar trebui îndrumați de urgență la spital pentru asistență medicală imediată.

Dacă există o suspiciune de intoxicație cu Antinevralgic Forte, pe baza conținutului de paracetamol, este util să se administreze intravenos, donatori de grupări -SH, de exemplu N-acetilcisteină, în primele 10 ore, după ce s-a practicat anterior lavaj gastric. Cu toate acestea, N-acetilcisteina poate să determine un anumit grad de protecție dacă se administrează după 10 până la 48 de ore. În acest caz trebuie administrată pentru perioade mai lungi. Lavajul gastric trebuie să fie efectuat în primele 6 ore de la determinarea concentrației plasmatice a paracetamolului. Este recomandată determinarea în serie a concentrațiilor plasmatice ale paracetamolului și a testelor funcției hepatice. Concentrația plasmatică a paracetamolului trebuie măsurată la 4 ore sau mai târziu după ingerare (concentrațiile determinate mai devreme nu sunt convingătoare).

Utilizarea dializei poate reduce concentrațiile plasmatice de acid acetilsalicilic și paracetamol. Alte opțiuni terapeutice pentru a trata intoxicația cu paracetamol ar trebui să fie utilizate în funcție de extinderea, etapa, simptomele clinice, precum și de măsurile care sunt de obicei luate în terapia intensivă.

Simptomele sistemului nervos central și convulsiile, din cauza intoxicației cu cafeină, pot fi tratate cu benzodiazepine, și tahicardia supraventriculară cu beta-blocante.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice, paracetamol, combinații exclusiv psiholeptice.  
Codul ATC: N02BE51.

#### Paracetamol

Paracetamolul este o substanță analgezică, antipiretică, dar cu proprietăți antiinflamatorii mai degrabă slabe. Mecanismul de acțiune nu este complet elucidat. S-a demonstrat faptul că paracetamolul duce la o inhibare mult mai puternică a sintezei centrale de prostaglandine, față de cea periferică. De asemenea, paracetamolul inhibă efectul pirogenilor endogeni asupra centrului termoreglării de la nivelul hipotalamusului, care este foarte probabil corelat cu efectul său antipiretic.

#### Acid acetilsalicilic

Acidul acetilsalicilic aparține, ca reprezentant al grupului salicilaților, la categoria substanțelor analgezice/antiinflamatoare nesteroidiene. Acidul acetilsalicilic este, ca ester al acidului salicilic, o substanță cu proprietăți analgezice, antipiretice și antiinflamatoare. Mecanismul său de acțiune este inhibarea ciclooxigenazei inhibând formarea prostanoidilor prostaglandină E<sub>2</sub>, prostaglandină I<sub>2</sub> și tromboxan A<sub>2</sub>. Acidul acetilsalicilic are un efect inhibitor accentuat, ireversibil și asupra agregării plachetare.

#### Cafeină

Cafeina este un derivat de xantină care acționează în principal ca un antagonist al receptorilor pentru adenzină dacă este utilizat în doze terapeutice. Acest mecanism duce la reducerea acțiunii inhibitorii a adenzinei asupra SNC. Contracarează simptomele de oboseală pentru o perioadă scurtă de timp și susține motivația mentală și performanța.

Acidul acetilsalicilic și paracetamolul au mecanisme de acțiune variate și complementare și au o durată de acțiune aproximativ identică. Diferite experimente la animale au arătat efecte analgezice



precum și antipiretice aditive. În condiții experimentale, un studiu farmacologic la om a evidențiat efecte analgezice aditive. S-a raportat că intensitatea relativă a efectului analgezic al combinației în doză fixă de acid acetilsalicilic, paracetamol și cafeină, comparativ cu aceeași cantitate de acid acetilsalicilic și paracetamol este între 1,3 și 1,7 (adică 1,0 atunci când fiecare este utilizată separat), ducând la reducerea corespunzătoare a cantității de analgezice necesare. În diverse studii, timpul până la debutul acțiunii analgezice a paracetamolului a fost raportat a fi redus prin cafeină cu 19 - 45% (media valorilor din studii). Timpul până la efectul analgezic maxim al acidului acetilsalicilic se reduce, prin efectul cafeinei, la 50%.

Date experimentale sugerează că ibuprofenul poate să inhibe efectul unor doze mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare când sunt utilizate concomitent. Într-un studiu, s-a produs o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării plachetare, când a fost administrată o doză unică de 400 mg ibuprofen în decurs de 8 ore înainte sau 30 minute după o doză de acid acetilsalicilic (81 mg) cu acțiune imediată. Cu toate acestea, limitările acestor date și neclaritățile referitoare la extrapolarea datelor obținute *ex vivo* la situațiile clinice implică faptul că nu se pot trage concluzii ferme pentru utilizarea regulată de ibuprofen, și niciun efect clinic relevant nu este considerat probabil să apară la utilizarea ocazională a ibuprofenului.

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu doză unică, a fost investigată eficacitatea combinației în doză fixă de acid acetilsalicilic, paracetamol și cafeină în comparație cu acid acetilsalicilic (500 mg), paracetamol (500 mg), acid acetilsalicilic plus paracetamol (500 mg plus 400 mg), cafeină (50 mg) și placebo în cefalee acută de tip tensional și migrenă. Doza a fost a câte două comprimate fiecare. Rezultatul primar "timp până când este obținută reducerea durerii cu 50%", pentru combinația celor trei substanțe active a fost superior celui al substanțelor de comparat și placebo. Reducerea durerii a fost obținută după 1 oră și 5 minute de la ingerarea combinației triple și aproximativ 15 minute mai târziu de la ingestia substanțelor singure, acetilsalicilic ( $p < 0,0398$ ) și respectiv, paracetamol ( $p < 0,0016$ ).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Paracetamol

Paracetamolul administrat oral la om este absorbit rapid și aproape în întregime la nivelul intestinului subțire. Concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse la aproximativ 0,5 până la 2 ore de la administrare. Paracetamolul este distribuit rapid și uniform în toate țesuturile și trece bariera hemato-encefalică. Biodisponibilitatea absolută se situează între 65% și 89% și indică un efect de prim pasaj de aproximativ 20 - 40%. Absorbția este accelerată pe stomacul gol, însă biodisponibilitatea este doar ușor influențată.

Legarea de proteinele plasmatiche este scăzută, cu toate acestea, poate să crească în caz de supradoză, dar foarte rar depășind 50%. Transformarea enzimatică are loc predominant la nivel hepatic, în principal prin conjugare directă cu acizi glucuronic și sulfuric (60% și respectiv 35%). Cantitățile mici de metaboliți toxici p-aminofenol și N-acetil-p-benzochinonimină (prin N-hidroxilare) apărute sunt legate de glutatation și cisteină.

Metaboliții se elimină prin rinichi. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 1,5 - 2,5 ore, eliminarea completă având loc în decurs de 24 ore. Efectul maxim și durata medie a efectului (4 - 6 ore) se corelează aproximativ cu concentrația plasmatică. Mai puțin de 5% din doză se elimină nemodificată. Clearance-ul total este de aproximativ 350 ml/min.

### Acid acetilsalicilic

După administrarea orală, acidul acetilsalicilic este absorbit în stomac și intestine.

Înainte de, în timpul și după absorbție, acidul acetilsalicilic este convertit la acid salicilic, metabolitul său principal. Cu toate acestea, în această formă, substanța activă este prezentă în primul rând în plasmă în primele 20 de minute după administrarea orală. Atât acidul acetilsalicilic cât și acidul salicilic sunt în mare măsură legați de proteinele plasmatiche și distribuiți rapid în toate regiunile corpului. Concentrațiile plasmatiche ale acidului acetilsalicilic scad rapid, în timp ce concentrațiile plasmatiche ale acidului salicilic cresc. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acidului

acetilsalicilic este de aproximativ 15 minute, în timp ce timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acidului salicilic este de 2-3 ore cu doze mici.

Legarea de proteinele plasmatică la om depinde de concentrația plasmatică; au fost înregistrate valori de la 66% la 98% (pentru acidul salicilic). După administrarea acestuia, acidul acetilsalicilic a fost găsit în lichidul sinovial și cefalorahidian. Acidul salicilic este excretat în laptele uman și traversează bariera placentară. Biodisponibilitatea absolută a dozelor analgezice/antipiretice după dministrarea orală este 60 - 70%.

Acidul salicilic care se formează prin descompunerea rapidă a acidului acetilsalicilic se elimină în principal prin metabolizare hepatică. Principalii metaboliți includ acidul saliciluric, glucuronidul salicilic fenolic, salicil acil glucuronidul, acidul gentizic și acidul gentizuric. Formarea principalilor metaboliți, acidul saliciluric și glucuronidul salicilic fenolic, este saturată rapid și urmărește cinetica de tip Michaelis Menten. Celelalte căi metabolice sunt procese de prim ordin. În consecință, creșterea concentrației plasmatică a acidului salicilic în starea de echilibru este supra-proporțională cu doza.

Grupul acetyl al acidului acetilsalicilic este deja parțial separat prin hidroliză în timpul trecerii prin mucoasa tractului gastro-intestinal. Concentrațiile plasmatică maxime sunt atinse după 0,3 – 2 ore (salicilat total). Cinetica de eliminare a acidului acetilsalicilic este puternic dependentă de doză, deoarece metabolizarea acidului acetilsalicilic este limitată (timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variabil, de la 2 la 30 ore).

Administrarea a 325 mg acid acetilsalicilic este urmată de eliminarea de ordin I și timpul de înjumătățire plasmatică al acidului salicilic este de 2 până la 3 ore. Cu doze mari de acid acetilsalicilic, timpul de înjumătățire crește până la 15 - 30 de ore.

După administrarea a 250 mg de acid acetilsalicilic, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 2,8 ore; la o doză de 1 g, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare crește până la 5 ore; la o doză de 2 g, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare crește până la 9 ore. De asemenea, acidul salicilic este excretat nemodificat prin urină, cantitatea excretată prin această cale crește odată cu creșterea dozei și depinde de pH-ul urinei. Dacă urina este alcalină, 30% din doză este excretată, comparativ cu 2% din doza din urină acidă.

### Cafeină

Timpul de înjumătățire prin absorbție al cafeinei este de 2 – 13 minute și după administrare orală, este aproape complet absorbită. O doză de 5 mg a dus la o  $C_{max}$  de 9 – 10 micrograme/ml, în decurs de 30 - 40 minute. Biodisponibilitatea cafeinei administrată pe cale orală este aproape completă. Capacitatea sa de legare de proteinele plasmatică variază de la 30% la 40%, iar volumul său de distribuție este de 0,52 - 1,06 l/kg. Cafeina se distribuie în toate compartimentele, trece rapid atât bariera hematoencefalică cât și bariera placentară și este, de asemenea, excretată în laptele matern.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al cafeinei variază de de la 4,1 la 5,7 ore, cu toate că este supus unor variații puternice, inter- și intraindividuale. De asemenea, au fost măsurate valori din 9 - 10 ore. Cafeina și metaboliții săi sunt eliminați în principal la nivel renal. În urina colectată în 48 de ore, a fost găsită până la 86% din doza administrată, din care doar 1,8% a fost cafeină neschimbată. Principalii metaboliți sunt acid 1-metil uric (12 - 38%), 1-metilxantină (8 - 19%), și 5-acetilamino-6-amino-3-metil-uracil (15%). Conținutul de metaboliți în materiile fecale a fost de numai 2 - 5% din doză. Metabolitul principal a fost acidul 1,7-dimetil uric reprezentând 44% din cantitatea totală.

Acidul acetilsalicilic și paracetamolul au înregistrat viteze comparabile de absorbție și timpi până la înregistrarea concentrațiilor maxime în plasmă. Etapele de biotransformare ale acestora sunt fără interferențe reciproce, ambele substanțe ne reprezentând nicio împiedicare reciprocă în eliminarea renală.

Datorită combinației celor 3 substanțe active, componentele individuale sunt prezente în cantități mici. Prin urmare, nu s-a observat saturația proceselor de eliminare cu riscul de prelungire a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare sau a toxicității. Absorbția tuturor substanțelor active este

rapidă și acestea sunt compatibile din punct de vedere al proprietăților farmacocinetice. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Toxicitate cronică/subcronică

La animalele de laborator au fost raportate leziuni renale, cum sunt: necroze celulare epiteliale papilare sau tubulare, ulcere gastrointestinale și hemoragie (acid acetilsalicilic), precum și nefrită interstițială și efecte hepatotoxice (paracetamol) atunci când au fost administrate doze mari de acid acetilsalicilic și / sau paracetamol pe perioade lungi de timp. Cauzele acestor modificări sunt atribuite atât mecanismului de acțiune (vezi mai sus), cât și metabolismului paracetamolului. Metaboliții responsabili pentru efectele toxice și pentru modificările corespunzătoare de organ au fost descoperiți de asemenea la om.

În studiile la animale, acidul acetilsalicilic a produs ulcere și sângerări la nivelul tractului gastro-intestinal. Dezvoltarea insuficienței renale a fost raportată în cazul în care acidul acetilsalicilic a fost utilizat în doze mari în tratamentul acut și cronic.

Din experimentele la animale cu cafeină, s-a dovedit că provoacă ulcere la nivelul tractului gastro-intestinal și insuficiență hepatică și renală în cazul în care sunt utilizate doze mari, pe termen lung, care nu sunt relevante terapeutic. Pe baza rezultatelor obținute în experimentele la animale, nu este posibilă excluderea iritațiilor crescute ale tractului gastrointestinal în cazul în care este administrată o combinație, care depășește iritațiile cauzate de substanțele administrate separat.

Rezultatele obținute la utilizarea combinației paracetamol plus cafeină, la șobolan și șoarece, au evidențiat efecte contradictorii în ceea ce privește posibilitatea unui risc crescut de hepatotoxicitate al combinației. Există, de asemenea, dovezi, obținute din experimentele la animale, potrivit cărora conținutul de acid acetilsalicilic al combinației reduce potențialul de hepatotoxicitate al paracetamolului. În prezent, nu este posibil să se clarifice relevanța acestor constatări pentru om.

Un studiu de toxicitate cu durata de 26 săptămâni privind acidul acetilsalicilic, paracetamolul și cafeina (proporție 5/4/1) la șobolan a evidențiat semne definite de toxicitate gastrointestinală (eroziune), inclusiv mortalitate, asociate acidului acetilsalicilic. Cu toate acestea, nu au existat dovezi privind creșterea nefrotoxicității. Expunerea la combinația triplă de substanțe active nu a dus la creșterea toxicității organelor în comparație cu componentele individuale. Cinetica acidului acetilsalicilic și a paracetamolului nu au fost influențate de combinația dintre cele două substanțe active sau adăugarea de cafeină.

#### Potențialul mutagen și carcinogen

Acidul acetilsalicilic a fost studiat extensiv, *in vitro* și *in vivo*, în ceea ce privește efectele sale mutagene. Rezumatul rezultatelor înregistrate nu relevă nicio suspiciune relevantă privind acțiunea mutagenă.

Studii extensive nu au aratat nicio dovadă de risc genotoxic relevant al paracetamolului în doze terapeutice, adică non-toxice.

Cafeina are, similar cu alte metilxantine, un potențial de a degrada cromozomii *in vitro*. Rezumatul studiilor de cercetare științifică în ceea ce privește metabolismul și mutagenicitatea cafeinei sugerează că efectele mutagene nu sunt de așteptat *in vivo*.

Studiile de lungă durată efectuate la șoarece și șobolan nu au găsit nicio dovadă a oricărui efecte cancerigene ale paracetamolului, acidului acetilsalicilic și cafeinei. Nu au fost efectuate studii de lungă durată cu combinația celor trei substanțe.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Paracetamolul, acidul acetilsalicilic și cafeina trec bariera placentară.

Studiile la animale nu au evidențiat nicio dovadă de afectare fetală din cauza paracetamolului. Nu sunt disponibile studii convenționale, utilizând standarde privind evaluarea toxicității reproductive și dezvoltării acceptate în prezent.

În experimente la animale utilizând mai multe specii s-a descoperit că salicilații au efecte teratogene. Au fost descrise tulburări de implantare, efecte embrio- și fetotoxice, precum și tulburări ale capacității de învățare la pui, după expunerea prenatală.

La șobolan, pentru doze foarte mari de cafeină (mai mult de 100 mg/kg greutate corporală) au fost observate efecte embrio- și fetotoxice, dar nu și teratogene.

La șobolanii care au primit doze orale foarte mari de acid acetilsalicilic și paracetamol, s-au observat efecte asupra testiculelor, epididimului și spermatogenezei, precum și asupra mortalității după implantare. La șobolan și șoarece dozele foarte mari de cafeină au avut o influență asupra mortalității după implantare și a indicelui de fertilitate. Relevanța clinică a acestor efecte nu este cunoscută.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Acid stearic

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Natura ambalajului

Blister: blister opac din PVC-PVdC/Al sau blister opac din PVC-PVdC/Al- hârtie.

Ambalajul secundar: cutie pliantă din carton. Fiecare cutie pliantă din carton conține un prospect.

#### Mărimi de ambalaj

Cutii a câte 10 comprimate (1 x 10 comprimate).  
Cutii a câte 20 comprimate (2 x 10 comprimate)  
Cutii a câte 12 comprimate (1 x 12 comprimate)  
Cutii a câte 24 comprimate (2 x 12 comprimate)

Fiecare blister conține 10 sau 12 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Opella Healthcare Romania S.R.L.  
Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajul 9  
Sector 2, București, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11150/2018/01-08

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Octombrie 2012  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2024