

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nevralgio 250 mg/150 mg/20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține acid acetilsalicilic 250 mg, paracetamol 150 mg și cafeină 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate sub forma de disc cu aspect uniform, cu diametrul de 12 mm, de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul simptomatic în:

- Dureri de intensitate ușoară până la moderată cu diferite localizări (cefalee, migrene, nevralgii, dentalgii, mialgii, artralgii, dureri postoperatorii).
- Stări febrile.
- Dismenoree.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani

Doza recomandată este de 1-2 comprimate NEVRALGIO, de 2-3 ori pe zi, la nevoie, fără a depăși 7 comprimate pe zi.

A nu se lua comprimatele la un interval mai mic de 4 ore.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani

Siguranța și eficacitatea NEVRALGIO comprimate la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost evaluate. Ca urmare, nu se recomandă să se administreze NEVRALGIO comprimate la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

Doza uzuală este de 1-2 comprimate NEVRALGIO, de 2-3 ori pe zi, la nevoie, fără a depăși 5 comprimate de NEVRALGIO comprimate pe zi.

Din considerente medicale generale, este necesară precauție la vârstnici, în special la persoanele cu greutate corporală mică.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Nu a fost evaluat efectul afecțiunilor hepatice sau renale asupra farmacocineticii medicamentului NEVRALGIO comprimate.

Prin mecanismele de acțiune, acidul acetilsalicilic și paracetamolul ar putea accentua insuficiența renală sau hepatică. De aceea, NEVRALGIO comprimate este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală severe (vezi pct. 4.3) și trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu forme ușoare sau moderate de insuficiență hepatică sau renală.

În caz de insuficiență renală, se recomandă administrarea dozelor la interval de 8 ore.

Mod de administrare

NEVRALGIO comprimate nu trebuie utilizat în doze mari sau timp îndelungat fără recomandarea medicului.

Pentru a reduce intensitatea simptomelor gastro-intestinale, NEVRALGIO comprimate se poate administra după mese.

Nu se recomandă administrarea NEVRALGIO comprimate înainte de culcare.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- La pacienții la care atacurile de astm, urticarie sau rinită acută sunt accentuate de acidul acetilsalicilic sau de alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, precum diclofenacul sau ibuprofenul.
- La pacienți cu ulcer gastric sau duodenal activ, sângerări sau perforații gastro-intestinale și la pacienții cu antecedente de ulcer gastric sau duodenal.
- Deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, din cauza riscului de hemoliză (vezi pct. 4.8).
- În ultimul trimestru de sarcină și pe durata alăptării.
- Hemofilie sau alte afecțiuni hemoragice.
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).
- Insuficiență cardiacă severă.
- Pacienți cu mastocitoză preexistentă, la care utilizarea acidului acetilsalicilic poate induce reacții de hipersensibilitate severă (inclusiv șoc circulator cu hiperemie facială, hipotensiune arterială, tahicardie și vărsături).
- Administrarea a mai mult de 15 mg metotrexat pe săptămână (vezi pct. 4.5).
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

La pacienții cu astm bronic, afecțiuni alergice, insuficiență renală sau hepatică ușoară sau moderată și la pacienții care prezintă risc de deshidratare (de exemplu determinat de stări de greață, diaree, înainte sau după o intervenție chirurgicală), administrarea NEVRALGIO comprimate trebuie efectuată cu prudență.

Riscul de supradozaj este mai pronunțat la pacienții cu boală hepatică etanolică non-cirotică.

În timpul tratamentului cu NEVRALGIO comprimate trebuie evitat consumul de băuturi alcoolice.

NEVRALGIO comprimate nu trebuie utilizat împreună cu medicamente care conțin acid acetilsalicilic sau paracetamol.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

Atenționări privind administrarea în migrenă

Similar altor tratamente împotriva migrenelor acute, înainte de a trata o potențială migrenă la pacienții care nu au fost diagnosticați anterior cu migrenă sau la cei care prezintă simptome atipice, trebuie avută grijă pentru a exclude alte posibile afecțiuni neurologice potențial grave.

NEVRALGIO comprimate nu trebuie utilizat de către pacienții care prezintă vărsături în mai mult de 20% din crizele de migrenă sau care necesită odihnă la pat în peste 50% din crize.

În cazul în care migrena nu se atenuează cu prima doză de 2 comprimate de NEVRALGIO comprimate, pacientul trebuie să se adreseze unui medic.

Cefalee indusă medicamentos

Acest medicament nu trebuie utilizat de către pacienții care, în decursul ultimelor 3 luni, au avut cefalee mai mult de 10 zile pe lună. Acești pacienți trebuie suspectați de cefalee atribuită folosirii excesive de analgezice, iar tratamentul trebuie întrerupt. În plus, aceștia trebuie să se adreseze unui medic.

Infecții

NEVRALGIO comprimate poate masca semnele și simptomele unei infecții, din cauza proprietăților sale farmacodinamice.

Hipersensibilitate și astm bronșic

La pacienții cu astm bronșic și alte afecțiuni alergice respiratorii, precum și la cei cu hipersensibilitate la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, pot fi declanșate crize de astm bronșic și alte reacții alergice de tip anafilactic.

Hemoragii gastro-intestinale și ulcer gastro-duodenal

Pacienții cu ulcer gastric sau duodenal activ sau în antecedente nu trebuie să ia acest medicament.

Se recomandă precauție în caz de antecedente de hemoragii digestive de alte cauze.

Copii și adolescenți

Există o posibilă asociere între administrarea acidului acetilsalicilic și apariția sindromului Reye atunci când medicamentul este administrat copiilor și adolescenților. Sindromul Reye este o boală foarte rară care afectează creierul și ficatul și care poate fi letală. Se recomandă precauție în cazul administrării NEVRALGIO comprimate la adolescenți cu gripă, viroze respiratorii sau varicelă (din cauza riscului de apariție a sindromului Reye). Se recomandă evitarea administrării NEVRALGIO comprimate la adolescenți cu boli febrile acute, până la precizarea diagnosticului.

NEVRALGIO comprimate nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 16 ani (vezi pct. 4.3).

Riscuri cardiovasculare și cerebrovasculare

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic și accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru a permite excluderea unui astfel de risc în cazul NEVRALGIO comprimate administrat în doza zilnică de 1-7 comprimate.

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, este necesară precauție (trebuie recomandat pacientului să se adreseze medicului) înainte de începerea tratamentului, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edeme.

Din cauza conținutului în acid acetilsalicilic:

- NEVRALGIO comprimate trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu gută (dozele mici de AAS scad eliminarea de acid uric), hipertensiune arterială necontrolată medicamentos și diabet zaharat.
- NEVRALGIO comprimate poate determina o creștere a sângerării în timpul sau după o intervenție chirurgicală (incluzând intervenții chirurgicale minore, de exemplu extracții dentare), din cauza efectului antiagregant plachetar al acidului acetilsalicilic, care persista câteva zile.
- NEVRALGIO comprimate nu trebuie administrat împreună cu un anticoagulant sau cu alte medicamente care inhibă agregarea plachetară fără supravegherea medicului (vezi pct. 4.5). Pacienții cu tulburări de hemostază trebuie monitorizați cu atenție. Trebuie luate măsuri de precauție în caz de metroragie sau menoragie.
- Administrarea NEVRALGIO comprimate trebuie întreruptă imediat, dacă apar sângerări sau ulcerații gastro-intestinale la pacienții tratați cu acest medicament. Sângerări, ulcerații sau perforații gastro-intestinale, care pot fi letale, au fost raportate în cazul tuturor antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) și pot apărea oricând pe parcursul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de

reacții adverse gastro-intestinale grave. În general, acestea au consecințe mai grave la persoanele în vârstă. Riscul de sângerare gastro-intestinală poate fi crescut în cazul administrării concomitente de alcool etilic, corticosteroizi, medicamente anticoagulante cum este warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și AINS (vezi pct. 4.5). Pentru a reduce intensitatea simptomelor gastro-intestinale, NEVRALGIO comprimate se poate administra după mese.

- NEVRALGIO comprimate poate precipita episoadele de bronhospasm și poate provoca exacerbări ale astmului bronic (așa numita intoleranță la analgezice/astm indus de analgezice) sau apariția altor reacții de hipersensibilitate. Factorii de risc sunt astmul bronic, rinitele alergice sezoniere, polipii nazali, boala pulmonară obstructivă cronică sau infecția cronică a tractului respirator (în special dacă este asociată cu simptome alergice de tipul rinitei), prezente. Acest lucru este valabil și pentru pacienții cu reacții alergice (de exemplu reacții cutanate, mâncărime, urticarie) la alte medicamente. Se recomandă precauții speciale în cazul acestor pacienți (posibilitate de intervenție rapidă).
- Acidul acetilsalicilic poate interfera cu testele funcției tiroidiene, determinând rezultate fals scăzute ale concentrațiilor de tiroxină (T4) sau tri-iodotironina (T3) (vezi pct. 4.5). Este necesară prudență în cazul administrării la pacienții cu hipertiroidie.
- Asocierea levotiroxinei cu salicilați trebuie evitată. De asemenea nu este recomandată asocierea levotiroxinei cu cafeina (vezi mai jos „Din cauza conținutului în cafeină” și la pct 4.5).
- Alcoolul etilic poate crește riscul de leziuni gastro-intestinale atunci când este consumat în timpul tratamentului cu AAS. Prin urmare, se impun precauții în cazul consumului concomitent de băuturi alcoolice sau asocierii cu medicamente care conțin alcool etilic (vezi pct. 4.5).

Pentru doze de acid acetilsalicilic ≥ 500 mg/zi:

Există dovezi referitoare la faptul că medicamentele care inhibă sinteza ciclooxygenazei și a prostaglandinelor pot determina tulburări ale fertilității feminine prin afectarea ovulației. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului.

Din cauza conținutului în paracetamol:

- NEVRALGIO comprimate trebuie administrat cu precauție pacienților cu insuficiență renală sau hepatică sau la persoanele dependente de alcool etilic.
- NEVRALGIO comprimate trebuie administrat cu precauție pacienților cu sensibilitate preexistentă la acid acetilsalicilic și/sau la AINS, deoarece poate apărea bronhospasm.
- Hepatotoxicitatea poate apărea chiar și la doze terapeutice de paracetamol, după un tratament de scurtă durată și la pacienți fără leziuni hepatice preexistente (vezi pct. 4.8).
- Au fost raportate reacții adverse cutanate severe:
La utilizarea de NEVRALGIO comprimate, au fost raportate reacții cutanate care pun în pericol viața: sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET). Pacienții trebuie informați despre semne și simptome și supravegheați cu atenție pentru apariția reacțiilor cutanate. Dacă apar simptome sau semne de SSJ sau NET (de exemplu erupție cutanată progresivă, adesea cu vezicule sau cu leziuni mucoase), pacienții trebuie să oprească imediat tratamentul cu NEVRALGIO comprimate și să se adreseze unui medic.
- Au fost raportate cazuri de acidoză metabolică cu gaură anionică crescută (HAGMA) din cauza acidozei induse de piroglutamat la pacienți cu boală severă, de exemplu insuficiență renală severă și septicemie, sau la pacienți cu malnutriție sau alte surse de deficit de glutatation (de exemplu, alcoolism cronic) care au fost tratați cu paracetamol în doză terapeutică, pe o perioadă îndelungată sau în cazul utilizării concomitente de paracetamol și flucloxacilină. Dacă se suspectează HAGMA din cauza acidozei induse de piroglutamat, se recomandă întreruperea promptă a utilizării paracetamolului și monitorizarea atentă. Măsurarea 5-oxoprolinei în urină poate fi utilă pentru a identifica acidoza indusă de piroglutamat drept cauză subiacentă a HAGMA la pacienții cu factori de risc multipli.

Din cauza conținutului în cafeină:

- NEVRALGIO comprimate trebuie administrat cu precauție pacienților cu gută, hipertiroidism și aritmie.
- Pacientul trebuie să limiteze utilizarea produselor care conțin cafeină în timpul tratamentului cu NEVRALGIO comprimate, deoarece excesul de cafeină poate determina nervozitate, iritabilitate, insomnie și ocazional palpitații. Nu se recomandă administrarea NEVRALGIO comprimate înainte de culcare (vezi pct. 4.2).
- Asocierea levotiroxinei trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile medicamentoase cu alte substanțe, care pot fi provocate de fiecare componentă în parte, sunt binecunoscute și nu există nicio indicație că acestea s-ar putea schimba prin utilizarea combinată. Nu există interacțiuni relevante din punctul de vedere al siguranței între acidul acetilsalicilic și paracetamol.

Acid acetilsalicilic (AAS)	
<i>Administrarea concomitentă de acid acetilsalicilic și</i>	<i>Efect posibil:</i>
Medicamente asociate cu risc de sângerare	Există un risc crescut de hemoragie, din cauza potențialului efect aditiv. Administrarea concomitentă a medicamentelor asociate cu risc de hemoragie trebuie efectuată cu prudență.
Alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)	Există un risc crescut de ulcere și hemoragii gastro-intestinale, din cauza efectelor sinergice. Dacă este necesară utilizarea concomitentă, atunci când este cazul, trebuie avută în vedere protecția gastrică pentru profilaxia leziunilor gastro-intestinale induse de AINS (vezi pct. 4.4).
Corticosteroizi	Există un risc crescut de ulcere sau hemoragii gastro-intestinale, din cauza efectelor sinergice. Se recomandă să se aibă în vedere protecția gastrică la pacienții care utilizează AAS și corticosteroizi, în special la persoanele în vârstă (vezi pct. 4.4).
Medicamente anticoagulante orale (de exemplu derivații cumarinici)	AAS poate crește efectul anticoagulant. Trebuie efectuată monitorizarea clinică și de laborator a timpului de sângerare și a timpului de protrombină (vezi pct. 4.4).
Trombolitice (de exemplu streptokinază)	Există un risc crescut de sângerare. În mod special, tratamentul cu AAS nu trebuie început la mai puțin de 24 de ore după tratamentul cu alteplază la pacienții cu accident vascular cerebral acut. În consecință, nu se recomandă utilizarea concomitentă (vezi pct. 4.4).
Heparină	Există un risc crescut de sângerare. Trebuie efectuată monitorizarea clinică și de laborator a timpului de sângerare (vezi pct. 4.4).
Antiagregante plachetare (ticlopidina, clopidogrel, cilostazol)	Există un risc crescut de sângerare. Trebuie efectuată monitorizarea clinică și de laborator a timpului de sângerare (vezi pct. 4.4).
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)	Pot afecta coagularea sau funcția plachetelor atunci când se utilizează concomitent cu AAS, în general determinând creșterea riscului de sângerare, în special de sângerare gastro-intestinală. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă.
Fenitoină	Salicilații scad legarea fenitoinii de albumina plasmatică. Acest fapt determină creșterea concentrației plasmatice a formei libere de fenitoină; concentrația plasmatică a fenitoinii trebuie atent monitorizată.
Antagoniști ai aldosteronului (spironolactonă, canrenoat)	AAS poate să scadă activitatea acestora din cauza inhibării excreției sodiului urinar; tensiunea arterială trebuie atent monitorizată.
Diuretice de ansă (de exemplu furosemidă)	AAS poate să scadă activitatea acestora, din cauza competiției și inhibării prostaglandinelor urinare. Medicamentele AINS pot determina insuficiență renală acută, în special la pacienții deshidratați. Dacă un diuretic este administrat concomitent cu AAS, este necesar să se asigure pacientului o hidratare adecvată și să se monitorizeze funcția renală și tensiunea arterială, în special la începutul tratamentului cu diuretice.
Medicamente antihipertensive (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniști ai receptorilor pentru angiotensina II, blocante ale canalelor de calciu)	AAS poate să scadă activitatea acestora, din cauza competiției și inhibării prostaglandinelor urinare. Această asociere poate determina insuficiență renală acută în cazul pacienților în vârstă sau deshidratați. Se recomandă monitorizarea atentă a tensiunii arteriale și a funcției renale la începutul tratamentului, iar pacientul trebuie hidratat în mod regulat. În caz de asociere cu verapamil, trebuie monitorizat cu atenție și timpul de sângerare.

Medicamente uricozurice (de exemplu probenecid, sulfinpirazonă)	AAS antagonizează efectul uricozuric. Din cauza inhibării resorbției tubulare, determină concentrații plasmatice mari ale AAS.
Metamizol	Metamizolul poate reduce efectul acidului acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când medicamente conținând cele două substanțe sunt administrate concomitent.
Acetazolamidă	Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de salicilați și 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).
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, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale acidului valproic total și liber.
Vaccinare împotriva varicelei	Se recomandă să nu se administreze salicilați pacienților timp de șase săptămâni după vaccinarea împotriva varicelei. La administrarea salicilaților în timpul infecțiilor cu virusul varicelei, au apărut cazuri de sindrom Reye.
Tenofovir	Administrarea concomitentă a tenofovir disoproxil fumaratului și a antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) poate crește riscul de insuficiență renală.
Alcool etilic	Alcoolul etilic poate crește riscul de leziuni gastro-intestinale, atunci când se utilizează împreună cu AAS. Există un risc crescut de sângerare gastro-intestinală; această asocieră trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Ibuprofen	Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul dozelor mici de AAS asupra agregării plachetare atunci când se administrează concomitent (vezi pct. 5.1). Cu toate acestea, limitările acestor date și incertitudinile privind extrapolarea datelor <i>ex vivo</i> la situații clinice presupun faptul că nu pot fi emise concluzii certe în cazul utilizării regulate a ibuprofenului și nu este considerată probabilă apariția unui efect clinic relevant în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului.
Metotrexat	AAS, similar medicamentelor AINS, scade secreția tubulară a metotrexatului măbind concentrațiile plasmatice ale acestuia și, prin urmare, toxicitatea. În consecință, este contraindicată utilizarea concomitentă a medicamentelor AINS la pacienții tratați cu doze mari de metotrexat (vezi pct. 4.3). Trebuie avut în vedere riscul unor interacțiuni între metotrexat și medicamentele AINS la pacienții care utilizează doze mici de metotrexat (≤ 15 mg/săptămână), în special cei cu funcție renală alterată. Dacă este necesar tratamentul asociat, trebuie monitorizate hemograma completă, funcția hepatică și cea renală, în special în timpul primelor zile de tratament.
Sulfoniluree și insulină	AAS crește efectul lor de scădere a glicemiei. De aceea, poate fi necesară scăderea dozei medicamentului antidiabetic în cazul în care sunt utilizate doze mari de salicilați. Se recomandă creșterea numărului de controale ale glicemiei.

Paracetamol	
<i>Administrarea concomitentă de paracetamol și</i>	<i>Efect posibil:</i>

Inductori ai enzimelor hepatice sau medicamente cu potențial hepatotoxic	Riscul de apariție a toxicității paracetamolului poate crește la pacienții tratați cu alte medicamente cu potențial hepatotoxic sau cu medicamente inductoare ale enzimelor microzomiale hepatice, cum sunt anumite medicamente antiepileptice (cum sunt fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina, topiramatul), rifampicina, izoniazida, cloramfenicolul, medicamente hipnotice și alcoolul etilic. Pacienții cu antecedente de abuz de alcool prezintă un risc special de leziuni hepatice. În timpul tratamentului cu NEVRALGIO comprimate trebuie evitat consumul de băuturi alcoolice. Inducerea metabolizării determină creșterea producției de metabolit oxidativ hepatotoxic al paracetamolului. Hepatotoxicitatea va apărea în cazul în care producția acestui metabolit depășește capacitatea normală de legare a glutatationului. Deoarece paracetamolul poate determina hepatotoxicitate în cazul monoterapiei, chiar și în doze terapeutice, în tratament de scurtă durată și la pacienți fără afecțiuni hepatice preexistente (vezi pct. 4.4), trebuie monitorizată funcția hepatică. Nu se recomandă utilizarea concomitentă.
Cloramfenicol	Paracetamolul poate crește riscul unor concentrații crescute de cloramfenicol în plasmă. Nu se recomandă utilizarea concomitentă.
Flucloxacilină	Trebuie luate măsuri de precauție când paracetamolul este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu gaură anionică crescută din cauza acidozei induse de piroglutamat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4)
Zidovudina	Paracetamolul poate crește tendința de apariție a neutropeniei, prin urmare trebuie efectuată monitorizarea hematologică. Nu se recomandă utilizarea concomitentă decât dacă este monitorizată de medic.
Probenecid	Scade clearance-ul paracetamolului, astfel încât dozele de paracetamol trebuie scăzute când acesta este utilizat concomitent cu probenecid. Nu se recomandă utilizarea concomitentă.
Medicamente anticoagulante orale	Paracetamolul crește riscul de sângerare la pacienții tratați cu warfarină sau cu alte antivitamine K. Pacienții tratați cu paracetamol și antivitamine K trebuie monitorizați pentru menținerea unei coagulări adecvate și apariția complicațiilor legate de sângerări. Utilizarea repetată a paracetamolului timp de peste o săptămână crește efectele anticoagulantului. Dozele sporadice de paracetamol nu au un efect semnificativ.
<i>Administrarea concomitentă de paracetamol și</i>	<i>Efect posibil:</i>
Propantelină sau alte substanțe care duc la încetinirea procesului de golire gastrică	Aceste medicamente întârzie absorbția paracetamolului; ameliorarea rapidă a durerii poate fi amânată și scăzută.
Metoclopramidă sau alte medicamente care duc la accelerarea procesului de golire gastrică	Aceste medicamente accelerează absorbția paracetamolului, cu creșterea eficacității și vitezei de instalare a analgeziei.
Colestiramină	Scade absorbția paracetamolului; în consecință, colestiramina nu trebuie administrată la mai puțin de 1 oră de la administrarea paracetamolului, dacă se dorește obținerea unei analgezii maxime.

Cafeină	
<i>Administrarea concomitentă de cafeină și</i>	<i>Efect posibil:</i>

Medicamente cu acțiune sedativă (de exemplu benzodiazepine, barbiturice, antihistaminice etc.)	Utilizarea concomitentă antagonizează efectul sedativ/hipnotic al acestora. Antagonizează efectele anticonvulsivante ale barbituricelor. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea concomitentă. Dacă este necesar, administrarea poate fi mai utilă dimineața.
Litiu	Cafeina crește clearance-ul renal al litiului. Oprirea administrării cafeinei crește concentrația plasmatică a litiului; prin urmare, când este oprită administrarea de cafeină poate fi necesară scăderea dozei de litiu.
Disulfiram	Pacienții alcoolici aflați în perioada de convalescență, tratați cu disulfiram, trebuie avertizați să evite utilizarea cafeinei pentru a evita riscul de înrăutățire a sindromului de abținere la alcool, din cauza stimulării cardiovasculare și cerebrale induse de cafeină. Disulfiramul scade metabolizarea cafeinei la nivelul ficatului.
Substanțe de tipul efedrinei	Administrarea concomitentă a acestora are un potențial crescut de dependență. În consecință, nu se recomandă utilizarea concomitentă.
Simpatomimetice sau levotiroxină	Administrarea concomitentă a acestora are un efect crescut de apariție a tahicardiei, din cauza efectelor sinergice. În consecință, nu se recomandă utilizarea concomitentă.
Teofilină	Utilizarea concomitentă scade eliminarea teofilinei; în consecință, îi poate potența efectele farmacodinamice și toxice.
Medicamente antibacteriene de tipul chinolonelor (ciprofloxacină, enoxacină și acid pipemidic), terbinafină, cimetidină, fluvoxamină și contraceptive orale	Crește timpul de înjumătățire plasmatică a cafeinei, din cauza inhibării căii citocromului hepatic P 450; prin urmare, pacienții cu afecțiuni hepatice, aritmii cardiace sau epilepsie latentă trebuie să evite cafeina.
Cafeină	
Nicotină, fenitoină și fenilpropanolamină	Scad timpul de înjumătățire prin eliminarea cafeinei.
Clozapină	Cafeina crește concentrațiile plasmatice de clozapină, din cauza interacțiunii probabile prin intermediul mecanismelor farmacocinetice și farmacodinamice. Trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice ale clozapinei. În consecință, nu se recomandă utilizarea concomitentă.

Interacțiuni cu testele de laborator

- Dozele mari de AAS pot afecta rezultatele unor teste clinico-chimice de laborator.
- Administrarea de paracetamol poate afecta rezultatele concentrației serice a acidului uric la utilizarea metodei cu acid fosfotungstic și glicemia la utilizarea metodei bazate pe glucozo-oxidază/peroxidază.
- Cafeina antagonizează efectele dipiridamolului asupra fluxului sanguin miocardic, interferând astfel cu rezultatele testului de stress cu dipiridamol. Se recomandă ca ingestia de cafeină să fie întreruptă cu 8 până la 12 ore înainte de test.

Asocierea cu alte antiinflamatoare nesteroidiene prezintă risc nefrotoxic și hemoragic crescut. Asocierea cu anticoagulatele orale crește riscul accidentelor hemoragice.

În cazul asocierii cu sulfamidele antidiabetice, crește efectul acestora, cu posibilitatea apariției accidentelor hipoglicemice.

Efectul antihipertensiv al beta-blocantelor sau al diureticelor poate fi scăzut.

De asemenea, a fost semnalată creșterea toxicității litiului.

Asocierea cu medicamente uricozurice este urmată de scăderea activității acestora.

Se va evita administrarea concomitentă cu corticosteroizi, din cauza riscului crescut de reacții adverse, în special la nivel gastro-intestinal.

Asocierea cu medicamente inductoare enzimatic (fenobarbital) și abuzul de băuturi alcoolice crește, de asemenea, riscul accidentelor hepatotoxice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

NEVRALGIO nu trebuie administrat în timpul primului și al celui de-al doilea trimestru de sarcină, cu excepția cazului în care este absolut necesar. NEVRALGIO este contraindicat în ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Acid acetilsalicilic

Din cauza prezenței acidului acetilsalicilic în NEVRALGIO, utilizarea acestuia este contraindicată în al 3-lea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate afecta negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionului/fătului. Datele din studii epidemiologice indică un risc crescut de avort, de malformații cardiace și de gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor în stadiile incipiente ale sarcinii. Se consideră că riscul crește corelat cu doza și cu durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor determină o pierdere crescută pre- și post-implantare și mortalitate embrio-fetală. În plus, au fost raportate incidențe crescute ale unor malformații diferite, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei prostaglandinelor în perioada organogenezei. Nu trebuie administrat acid acetilsalicilic în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Dacă este administrat acid acetilsalicilic unei femei care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului și al celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza și durata tratamentului trebuie să fie cât mai mici posibile.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei prostaglandinelor pot avea următoarele efecte:

- asupra fătului: toxicitate cardiopulmonară (cu închidere prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară); disfuncții renale, care pot evolua la insuficiență renală cu oligo-hidramnios;
- asupra mamei și nou-născutului: la sfârșitul sarcinii, posibilă prelungire a timpului de sângerare și efect antiagregant care poate apărea chiar și la doze foarte mici; inhibare a contracțiilor uterine, care duce la amânarea sau prelungirea travaliului.

În consecință, acidul acetilsalicilic este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

Paracetamol

Studii epidemiologice arată că, în condiții terapeutice normale, paracetamolul poate fi administrat în timpul sarcinii. Cu toate acestea, trebuie utilizat numai după o evaluare atentă a beneficiilor în raport cu riscul.

Cafeină

Femeilor gravide li se recomandă limitarea la minimum a ingestiei de cafeină, întrucât datele disponibile privind efectul cafeinei asupra fătului uman sugerează un potențial risc.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea medicamentului NEVRALGIO comprimate de către femeile gravide. Nu au fost efectuate studii la animale cu combinația de acid acetilsalicilic, paracetamol și cafeină (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Acidul acetilsalicilic, paracetamolul și cafeina se excretă în lapte, la om. Comportamentul sugarului este influențat de conținutul de cafeină (excitare, insomnie). Din cauza prezenței salicilatului, la sugari există, de asemenea, un potențial de reacții adverse asupra funcției plachetare (poate determina sângerare), deși nu a fost raportată nicio astfel de reacție adversă. De asemenea, există un risc posibil de apariție a sindromului Reye la sugari, legat de administrarea acidului acetilsalicilic.

Prin urmare, nu se recomandă NEVRALGIO comprimate 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 NEVRALGIO, 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

Multe dintre următoarele reacții adverse depind în mod evident de doză și diferă de la o persoană la alta. Reacții adverse raportate în asociere cu tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) au fost edemul, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratament de lungă durată), se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic și accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Nevralgio este un medicament relativ bine suportat în tratamente de scurtă durată. Utilizarea îndelungată crește riscul apariției reacțiilor adverse.

Reacțiile dverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor.

În continuare, reacțiile adverse ale acidului acetilsalicilic paracetamolului și cafeinei sunt prezentate pe categorii conform clasificării MedRA și în funcție de frecvență: 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 ($\geq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Acid acetilsalicilic:

Tulburări hematologice și limfatice:

Epistaxis, gingivoragii, hemoragie cutanată spontană, risc crescut de hemoragii intraoperatorii și postoperatorii.

Cu frecvență necunoscută:

- Trombocitopenie
- Pancitopenie
- Bicitopenie
- Insuficiență a măduvei hematopietice
- Agranulocitoză
- Neutropenie
- Leucopenie
- Anemie aplastică
- Anemie hemolitică la pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (pct. 4.3).

Tulburări ale sistemului imunitar:

De tip anafilactic, manifestate prin reacții cutanate, mai ales urticarie, angioedem, dispnee, crize de astm bronșic.

Tulburări ale sistemului nervos:

Administrarea în doze mari provoacă cefalee, amețeli, tinitus, somnolență sau excitație, confuzie. Cu frecvență necunoscută: hemoragie intracraniană, care poate fi letală, în special la vârstnici.

Tulburări vasculare:

Cu frecvență necunoscută: hemoragie care poate fi letală, vsculită, inclusiv purpură Henoch-Schönlein.

Tulburări cardiace:

Cu frecvență necunoscută: sindrom Kounis în contextul unei reacții de hipersensibilitate provocată de acidul acetilsalicilic.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Cu frecvență necunoscută: edem pulmonar non-cardiogen în cazul utilizării cronice și în contextul unei reacții de hipersensibilitate provocată de acidul acetilsalicilic.

Tulburări gastrointestinale:

Greață, vărsături, pirozis, dureri abdominale, hemoragii digestive acute, grave sau oculte și ulcerații gastro-intestinale (în cazul administrării orale timp îndelungat).

Cu frecvență necunoscută:

- Pancreatită acută, în contextul unei reacții de hipersensibilitate provocată de acidul acetilsalicilic;
- Tulburări ale tractului gastro-intestinal superior: esofagită, duodenită erozivă, gastrită erozivă, ulcerații esofagiene, perforații;
- Tulburări ale tractului gastro-intestinal inferior: ulcere la nivelul intestinului subțire (jejun și ileon) și gros (colon și rect), colită și perforație intestinală.

Aceste reacții adverse pot fi sau nu asociate cu hemoragie și pot apărea la orice doză de acid acetilsalicilic, la pacienții cu sau fără simptome de avertizare sau evenimente gastro-intestinale grave în antecedente.

Tulburări hepatobiliare:

Cu frecvență necunoscută: creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și fosfatazei alcaline, lezare hepatică, mai ales de tip hepatocelular, hepatită cronică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Cu frecvență necunoscută: erupții medicamentoase fixe.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Tratamentul prelungit poate determina nefrită interstițială și necroză papilară.

Cu frecvență necunoscută: insuficiență renală.

Tulburări ale aparatului genital și ale sânului:

Cu frecvență necunoscută: hematospermie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Cu frecvență necunoscută: au fost raportate edeme la administrarea dozelor mari (antiinflamatoare) de acid acetilsalicilic.

Paracetamol:

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: trombocitopenie (în general asimptomatică, rar sângerări sau hematoame, scaune negre și moi, sânge în urină și fecale, pete cutanate roșii), neutropenie, leucopenie, pancitopenie.

Cu frecvență necunoscută: agranulocitoză (faringită și febră, neașteptat), anemie hemolitică (la pacienții cu deficit cunoscut de glucozo-6-fosfatdehidrogenază).

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții de hipersensibilitate de tipul angioedemului, dispnee, bronhospasm, transpirații, greață, scăderea tensiunii arteriale până la stare de șoc.

5-10% din pacienții cu astm bronșic indus de acid acetilsalicilic pot prezenta aceleași manifestări și în cazul administrării de paracetamol (astm bronșic indus de medicamente analgezice).

Cu frecvență necunoscută: șoc anafilactic, angioedem.

Tulburări cardiace

Cu frecvență necunoscută: sindrom Kounis.

Tulburări respiratorii toracice și mediastinale

Rezultatele unui studiu caz-control au sugerat că utilizarea frecventă (zilnică sau săptămânală) a paracetamolului poate fi asociată cu apariția simptomelor de astm bronșic, dar aceasta nu contraindică utilizarea acestuia în dozele recomandate, chiar la pacienții cu astm bronșic diagnosticat.

Cu frecvență necunoscută: bronhospasm (vezi pct. 4.4).

Tulburări hepatobiliare

Rare: hepatită, afectare hepatică (icter conjunctival sau tegumentar).

Cu frecvență necunoscută: citoză hepatică care poate conduce la insuficiență hepatică acută.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: creștere a creatininemiei (în special secundar sindromului hepato-renal), colică renală (algie lombară puternică, apărută brusc), insuficiență renală (oligo-anurie).

La doze mari și în caz de tratament prelungit, paracetamolul poate produce afectarea funcției renale până la insuficiență renală cronică (nefropatie caracteristică analgezicelor), în special la persoane cu disfuncție renală preexistentă.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: eritem, urticarie, dermatită, reacții de hipersensibilitate (erupție cutanată tranzitorie, parestezie, prurit).

Cu frecvență necunoscută: reacții adverse cutanate precum necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, pustuloză exantematoasă acută generalizată, erupție medicamentoasă fixă (vezi pct. 4.4).

Tulburări metabolice și de nutriție

Acidoză metabolică cu gaură anionică crescută cu frecvență „necunoscută” (nu poate fi estimată din datele disponibile). La pacienții cu factori de risc care utilizează paracetamol au fost observate cazuri de acidoză metabolică cu gaură anionică crescută din cauza acidozei induse de piroglutamat (vezi pct. 4.4). La acești pacienți, acidoza indusă de piroglutamat poate apărea ca o consecință a deficitului de glutat.

Cafeină:

La doze mari, poate să apară insomnie, neliniște, palpitații și disconfort epigastic.

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

Legat de acidul acetilsalicilic:

Edemul pulmonar non-cardiogen poate să apară în cazul supradozajului acut și cronic cu acid acetilsalicilic (vezi pct. 4.8).

Supradozajul cu salicilați, în special la copii mici, poate conduce la hipoglicemie severă și intoxicație cu potențial letal.

Simptomele de intoxicație ușoară cu salicilat includ amețeală, tinitus, surditate, transpirație, greață și vărsături, cefalee și confuzie. Acestea apar la concentrații plasmatice de 150 până la 300 micrograme/ml. Aceste simptome pot fi controlate prin scăderea dozei sau prin oprirea tratamentului. Intoxicațiile mai grave se produc la concentrații mai mari de 300 micrograme/ml. Simptomele de supradozaj sever cuprind hiperventilație, febră, neliniște, cetoză, alcaloză respiratorie și acidoză metabolică. Deprimarea SNC (sistemului nervos central) poate duce la comă. De asemenea, apare colaps cardiovascular și insuficiența respiratorie.

Tratamentul supradozajului sever:

Pacientul trebuie transferat la spital și trebuie să se ia imediat legătura cu secția de toxicologie.

Atunci când pacientul este suspect că a ingerat peste 120 mg/kg de salicilat în ultima oră, i se administrează oral doze repetate de cărbune activat.

Concentrațiile plasmatice trebuie măsurate la pacienții care au ingerat peste 120 mg/kg de salicilat, cu toate că gradul de severitate al intoxicației nu poate fi determinat doar pe baza acestora. De asemenea, trebuie luate în considerare caracteristicile clinice și biochimice.

La concentrații plasmatice care depășesc 500 micrograme/ml (350 micrograme/ml la copii sub 5 ani), administrarea intravenoasă de hidrogenocarbonat de sodiu este eficientă pentru eliminarea salicilatului din plasmă.

Când concentrația plasmatică a salicilatului este mai mare de 700 micrograme/ml, sau mai mică la copii și la persoanele în vârstă, sau în caz de acidoză metabolică severă, metodele care pot fi alese sunt hemodializa și hemoperfuzia.

Legat de paracetamol:

Semnele precoce de supradozaj (foarte frecvent greață, vărsături, anorexie, paloare, dureri abdominale, letargie și transpirație) se instalează, în general, în primele 24 de ore.

Supradozajul cu paracetamol provoacă citoliză hepatică, care poate duce la necroză completă și ireversibilă (insuficiență hepatocelulară), acidoză metabolică, encefalopatie, comă și deces. Mai puțin frecvent, se dezvoltă necroză tubulară renală. La 12 până la 48 de ore după un supradozaj acut, pot apărea valori crescute ale transaminazelor hepatice, ale lactat dehidrogenazei și bilirubinei, cu o reducere a valorilor protrombinei.

De asemenea, supradozajul cu paracetamol poate determina pancreatită, insuficiență renală acută și pancitopenie.

Pacienții sunt considerați expuși la risc crescut de supradozaj când li se administrează medicamente care au caracter inductor enzimatic, precum carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul, rifampicina și sunătoarea, sau care au antecedente de abuz de alcool sau au malnutriție.

Tratamentul supradozajului:

Când pacientul este suspectat de ingestia a peste 150 mg/kg paracetamol în ultima oră, i se administrează pe cale orală doze repetate de cărbune activat. Totuși, dacă urmează să se administreze acetilcisteină sau metionină pe cale orală, este mai bine să fie eliminat cărbunele activat din stomac, pentru a-l împiedica să reducă absorbția antidotului.

Antidoturi:

N-acetilcisteina trebuie administrată intravenos sau pe cale orală cât mai curând posibil după ingestie. Are eficacitatea cea mai mare în primele 8 ore după ce s-a ingerat supradoza. Efectul antidotului se reduce apoi în mod treptat. Cu toate acestea, s-a demonstrat că tratamentul luat până la 24 de ore după ingerare și ulterior rămâne benefic.

Metionina are cea mai mare eficacitate în primele 10 ore după ingestia supradozei de paracetamol.

Leziunile hepatice sunt mult mai frecvente și severe dacă tratamentul cu metionină este început la peste 10 ore de la ingerare.

Absorbția pe cale orală poate fi redusă prin vărsături sau cărbune activat.

Legat de cafeină:

Simptomele obișnuite includ anxietate, nervozitate, neliniște, insomnie, excitație, contracții musculare, stare de confuzie, convulsii. În cazul unei doze mari de cafeină apare și hiperglicemie. Simptomele cardiace includ tahicardia și aritmia cardiacă. Simptomele sunt controlate prin reducerea sau oprirea cafeinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice, acid salicilic și derivați, combinații, codul ATC: N02BA51.

Acidul acetilsalicilic are proprietăți analgezice, antipiretice și antiinflamatorii, în primul rând datorită inhibării biosintezei de prostaglandine și tromboxan din acidul arahidonic, prin acetilarea ireversibilă a enzimelor ciclooxigenazei (COX).

În doze de 300 - 500 mg are efect analgezic și antipiretic moderat, iar în doze mai mari de 3 g pe zi are efect antiinflamator. De asemenea, împiedică agregarea plachetară și prelungește timpul de sângerare. Inhibarea funcțiilor plachetare se datorează inactivării ireversibile a ciclooxigenazei, cu blocarea consecutivă a sintezei tromboxanului A₂. Datele experimentale sugerează că ibuprofenul inhibă efectul antiagregant plachetar al dozelor mici de acid acetilsalicilic, la administrare concomitentă. Într-un studiu, s-a evidențiat o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau agregării plachetare, la administrarea unei singure doze de ibuprofen 400 mg în intervalul de 8 ore înainte de sau în decurs de 30 de minute după administrarea unei doze de 81 mg acid acetilsalicilic cu eliberare imediată. Totuși, limitările acestor date și incertitudinile privind extrapolarea datelor *ex vivo* la situații clinice sugerează că nu poate fi emisă o concluzie certă cu privire la utilizarea regulată a ibuprofenului, iar un efect clinic relevant este considerat improbabil la utilizarea ocazională a ibuprofenului. Acidul acetilsalicilic inhibă contracțiile uterine. De asemenea, micșorează motilitatea intestinală și diminuează mișcarea apei și electroliților către lumenul intestinal. Acest efect se explică prin scăderea cantității de prostaglandine E și F.

Paracetamolul are proprietăți analgezice și antipiretice moderate, cu efect antiinflamator nesemnificativ. Paracetamolul, spre deosebire de acidul acetilsalicilic, nu inhibă agregarea plachetară. Mecanismul de acțiune nu este cunoscut pe deplin. Lipsa efectului antiinflamator pentru concentrații realizate de dozele terapeutice este corelată cu acțiunea slabă de inhibare a ciclooxigenazei, atribuită cantității mari de peroxizi din țesutul inflammat.

Cafeina este un alcaloid cu structură metilxantinică. Are proprietăți stimulante psihomotorii moderate, stimulante respiratorii, inotrop pozitive, produce vasoconstricție în teritoriul cerebral, stimulează secreția gastrică, are efect diuretic slab și relaxează musculatura netedă bronșică. Mecanismul de acțiune al cafeinei nu este bine cunoscut. Se presupune că inhibă fosfodiesteraza și antagonizează acțiunile adenozei.

Adăugarea cafeinei crește efectele antinociceptive ale acidului acetilsalicilic și ale paracetamolului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Acidul acetilsalicilic se absoarbe relativ bine din tubul digestiv, disponibilitatea medie după administrarea orală fiind de 68%. Acidul acetilsalicilic este în mică parte hidrolizat în mucoasa intestinală și la primul pasaj hepatic ajungând în sânge, în majoritate, sub formă nemodificată. Înainte de, în timpul și după absorbție, acidul acetilsalicilic este transformat în acid salicilic, principalul său metabolit activ. Se leagă în procent mare de proteinele plasmatică, în special de albumină. Traversează bariera feto-placentară și

trece în laptele matern. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 1-1,5 ore de la administrare. Pentru efectul analgezic, concentrația plasmatică este de 25-50 µg salicilat/ml. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 15-20 minute. Eliminarea are loc la nivel renal, atât sub formă de acid salicilic liber, cât și sub formă de metaboliți conjugați.

Paracetamolul se absoarbe repede, dar variabil din tubul digestiv, cu o biodisponibilitate medie de 88%. Realizează concentrația plasmatică maximă la ½-1 oră de la administrarea orală. Se leagă în proporție mică de proteinele plasmatic: 25% sau mai puțin, pentru dozele terapeutice. Traversează bariera feto-placentară și trece în laptele matern. Se metabolizează aproape în totalitate în ficat, în principal prin sulfo- și glucuronoconjugare. Timpul de înjumătățire plasmatică este în medie de 2 ore. Concentrația plasmatică maximă este de 5-20 µg/ml și este atinsă în 0,5-2 ore. Concentrația plasmatică maximă se menține la această valoare timp de 1-3 ore. Durata de acțiune a efectului terapeutic: 3-4 ore. Eliminarea se face renal, sub formă de metaboliți; 3% din doză rămâne sub formă nemodificată.

Cafeina se absoarbe bine din intestin. Se distribuie în tot organismul și realizează concentrații mari în creier. Traversează bariera feto-placentară și bariera hemato-encefalică. Volumul aparent de distribuție la adult este de 0,4-0,6 l/kg. Legarea de proteinele plasmatic este scăzută: 25-36%. Concentrația plasmatică terapeutică este de 5-25 µg/ml. Este eliminată aproape în întregime prin metabolizare hepatică. Timpul de înjumătățire plasmatică la adult este de aproximativ 4 ore (mai mare dacă funcția hepatică este deficitară). Principalii metaboliți - acidul 1-metiluric s.i 1-metilxantina - se elimină urinar. Aproximativ 1-2% din doză se elimină urinar sub formă nemodificată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date preclinice suplimentare, în plus față de informațiile cuprinse în alte puncte relevante ale rezumatului caracteristicilor produsului. Trebuie consultate pct. 4.3 și 4.6 pentru informații la om și pentru utilizarea în timpul sarcinii și alăptării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Amidon de porumb
Povidonă K 30
Talc
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SINTOFARM S.A.

Str. Ziduri între Vii nr. 22, sector 2, București, cod 023324, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16244/2025/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: septembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.