

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zeralgo 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 comprimat filmat conține:

substanța activă: flurbiprofen 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 26 mg, azorubină (E122), ponceau 4R (E124).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul artritei reumatoide, osteoartritei, spondilitei anchilozante, bursitei, tendinitei, leziunilor țesuturilor moi și dismenoree.

4.2 Doze și mod de administrare

Se administrează pe cale orală, de preferință în timpul sau după mese.

Riscul de apariție a reacțiilor adverse poate fi diminuat utilizându-se cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlului simptomelor.

Adulți

Câte 150-200 mg pe zi în 2-3-4 prize. La pacienții cu simptome severe doza nictemerală poate fi crescută până la 300 mg în divizată în prize egale.

Tratamentul simptomelor artritei reumatoide, osteoartritei doza recomandată constituie 200-300 mg în 2-3-4 prize.

Dismenoree doza inițială constituie 100 mg, urmată de 50-100 mg fiecare 4-6 ore. Doza maximă nictemerală nu trebuie să depășească 300 mg.

Copii

Nu se recomandă de administrat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Vârstnici

Pacienții vârstnici sunt expuși unui risc crescut datorită consecințelor grave ale reacțiilor adverse. Deși flurbiprofen este în general bine tolerat la vârstnici, unii pacienți, în special cei cu tulburarea funcției renale, pot elimina AINS mai lent decât cei cu funcția renală normală. În acest caz, flurbiprofen se va administra cu precauție și dozele trebuie ajustate în mod individual.

Dacă se consideră că administrarea unui AINS este necesară, trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp. Pacientul se va monitoriza sistematic pentru hemoragie gastrointestinală în timpul tratamentului cu AINS.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la flurbiprofen sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Antecedente de reacții de hipersensibilitate la flurbiprofen, la acid acetilsalicilic sau alte AINS. Antecedente de hemoragii sau perforații gastrointestinale legate de terapia anterioară cu AINS. Antecedente sau colită ulcerativă activă. Boala Crohn, ulcer gastro-duodenal recurent sau hemoragie gastrointestinală (două sau mai multe episoade distincte de ulcerații sau hemoragii dovedite).

Insuficiență hepatică sau renală severă.

Ultimul trimestru de sarcină.

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

Reacțiile adverse pot fi diminuate prin utilizarea de cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlului simptomelor (vezi pct. 4.2 și mai jos Efecte gastrointestinale și cardiovasculare).

Administrarea de Zeralgo concomitent cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de ciclooxygenază 2, trebuie evitată, datorită potențialului de efecte aditive (vezi pct. 4.5).

Vârstnici

Persoanele vârstnice prezintă frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragii și perforații gastrointestinale, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Hemoragie, ulcerație și perforație gastrointestinală

Hemoragia, ulcerația sau perforația gastrointestinală, care poate fi letală, a fost raportată pentru toate AINS și în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de alarmare sau antecedente de evenimente gastrointestinale grave.

Riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație gastrointestinală este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză disponibilă. La acești pacienți și, de asemenea, la pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul de afecțiuni gastrointestinale, trebuie luată în considerare terapia asociată cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de boală gastrointestinală, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragia gastrointestinală), mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulcerație sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulantele de tipul warfarinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante antiplachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Când apare hemoragia sau ulcerația gastrointestinală la pacienții tratați cu Zeralgo, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări respiratorii

Este necesară prudență în cazul în care Zeralgo este administrat la pacienți, care prezintă, sau cu antecedente de, astm bronșic, deoarece a fost raportat că AINS la acești pacienți pot precipita bronhospasm.

Tulburări cardiovasculare, renale și hepatice

Administrarea de AINS poate determina o reducere dependentă de doză a formării prostaglandinelor și poate precipita insuficiența renală. Pacienții cu riscul cel mai mare pentru această reacție sunt cei cu disfuncție renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei care iau diuretice și inhibitori ai ECA și vârstnicii. La acești pacienți trebuie monitorizată funcția renală (vezi pct. 4.3).

Zeralgo trebuie administrat cu atenție la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă sau hipertensiune, deoarece în asociere cu administrarea de flurbiprofen au fost raportate edeme.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS și flurbiprofen se asociază cu retenție lichidian și edem.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că unele 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 sau accident vascular cerebral. Datele existente sunt insuficiente pentru a exclude un asemenea risc pentru flurbiprofen.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu flurbiprofen numai după o evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții care prezintă factori de risc în ceea ce privește apariția unor afecțiuni cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat și fumat).

Efecte renale

Se recomandă respectarea precauției la inițierea tratamentului cu AINS, cum ar fi flurbiprofen la pacienții cu deshidratare considerabilă.

Lupus eritematos sistemic și afecțiuni mixte ale țesutului conjunctiv

La pacienții cu lupusul eritematos sistemic și boala mixtă a țesutului conjunctiv poate crește riscul de meningită aseptică (vezi pct. 4.8).

Reacții cutanate

Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate, foarte rar, în asociere cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienții prezintă un risc mai mare de apariție a acestor reacții, în faza inițială a terapiei, debutul reacției apărând în majoritatea cazurilor în decursul primei luni de tratament. Tratamentul cu Zeralgo trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate tranzitorii, a unor leziuni mucoase sau a oricărui semn de hipersensibilitate.

Efecte hematologice

Flurbiprofen, precum și alte AINS, poate inhiba agregarea plachetară și prelungi timpul de sângerare. Zeralgo trebuie administrat cu precauție la pacienții cu un potențial de sângerări anormale.

Fertilitate

Utilizarea flurbiprofenului poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zeralgo.

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

Zeralgo conține coloranții ponceau 4R (E124) și azorubină (122), care pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trebuie avut grijă la pacienții tratați cu oricare dintre următoarele medicamente cu care au fost raportate interacțiuni la unii pacienți.

Diuretice, inhibitori AEC și antagoniștii angiotensinei II

AINS pot reduce efectul diureticelor și al antihipertensivelor. La unii pacienții cu funcție renală redusă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală redusă), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui antagonist de angiotensină II cu un inhibitor de ciclooxigenază poate conduce la deteriorarea suplimentară a funcției rinichilor până la insuficiență renală acută. În mod normal, aceasta este reversibilă. Aceste interacțiuni trebuie avute în vedere la pacienții care administrează flurbiprofen concomitent cu inhibitorii ECA sau antagoniștii angiotensinei II. Prin urmare, o astfel de asociere trebuie utilizată numai cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții vor fi hidratați adecvat și în perioada imediat următoare inițierii terapiei asociate, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a parametrilor funcției renale.

Glicozide cardiace

AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, reduce rata de filtrare glomerulară și crește concentrațiile plasmatice ale glicozidelor cardiace.

Anticoagulante

AINS pot crește efectele anticoagulantelor precum warfarina (vezi pct. 4.4).

Acidul acetilsalicilic

Similar altor preparate ce conțin AINS, administrarea concomitentă de flurbiprofen și acidul acetilsalicilic nu este recomandată în general, din cauza potențialului crescut de reacții adverse.

Preparate antiplachetare

La administrarea concomitentă cu AINS crește riscul de hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)

La administrarea concomitentă cu AINS – risc crescut de apariție a hemoragiei gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

Săruri de litiu

Se reduce eliminarea de litiu.

Metotrexat

Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de flurbiprofen și metotrexat, deoarece AINS pot crește nivelurile de metotrexat.

Ciclosporină

Crește riscul de nefrotoxicitate.

Corticosteroizi

La administrarea concomitentă cu AINS crește riscul de ulceratii sau hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

Alte analgezice și inhibitorii selectivi a ciclooxigenazei 2

Se va evita utilizarea concomitentă a două sau mai multe AINS, inclusiv inhibitori COX-2, deoarece poate crește riscul de efecte adverse (vezi pct. 4.4).

Antibiotice chinolone

Date la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de convulsii asociate cu antibiotice chinolone. Pacienții care administrează AINS și chinolone pot prezenta risc crescut de a dezvolta convulsii.

Mifepristonă

Dacă AINS sunt utilizate în decurs de 8-12 zile după mifepristonă, administrarea lor poate reduce efectul mifepristonei.

Tacrolimus

La administrarea concomitentă cu AINS – risc crescut de nefrotoxicitate.

Zidovudină

La administrarea concomitentă de zidovudină cu AINS poate crește riscul de toxicitate hematologică. Există dovezi ale unui risc crescut de apariție a hemartrozilor și hematoamelor la pacienții cu hemofilie HIV pozitivi care urmează tratament concomitent cu zidovudină și alte AINS.

Studiile nu au reușit să demonstreze orice interacțiune între flurbiprofen și tolbutamidă sau antiacide.

Nu există dovezi că flurbiprofen interferează cu teste standard de laborator.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitate

Utilizarea flurbiprofenului poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zeralgo.

Sarcină

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea o influență negativă asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale. Datele din studii epidemiologice sugerează o creștere a riscului de avort spontan, de malformații cardiace și de gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină la începutul sarcinii. Riscul

absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește în raport de doză și de durata tratamentului.

La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină a avut drept rezultat creșterea numărului de sarcini pierdute pre- și postimplant și a letalității embrio-fetale. În plus, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandină în timpul organogenezei a fost raportată creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare.

Pe durata primului și a celui de al doilea trimestru de sarcină, flurbiprofen nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă flurbiprofen este utilizat de o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primul și al celui de al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil.

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandină pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua până la insuficiență renală cu oligohidramnios; mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii la:
- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, flurbiprofen este contraindicat în timpul ultimului trimestru de sarcină.

Alăptare

În studiile limitate până în prezent disponibile, AINS pot apărea în laptele matern în concentrații foarte mici. AINS se vor evita în perioada de alăptare.

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

Reacțiile adverse, cum ar fi amețeli, somnolență, oboseală și tulburări de vedere sunt posibile după administrarea de AINS. Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse posibile asociate cu flurbiprofen sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Următoarele categorii de frecvență sunt utilizate: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu Zeralgo sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.

Infecții și infestări

Frecvente – rinită, infecții ale tractului urinar.

Tulburări gastrointestinale

Frecvente – durere abdominală, constipație, diaree, dispepsie/pirozis, flatulență, hemoragie gastrointestinală, greață, vărsături.

Mai puțin frecvente – diaree cu sânge, boala esofagiană, ulcer peptic/gastric, gastrită, icter (colestatic și necolestatic), hematemeză, hepatită, stomatită/glosită.

Rare – perforație gastrointestinală.

Cu frecvență necunoscută – colită, agravarea bolii inflamatorii a intestinului, inflamație intestinală însoțită de pierdere de sânge și proteine.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare – reacții anafilactice.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente – insuficiență cardiacă congestivă.

Rare – infarct miocardic.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente – hipertensiune arterială, boală vasculară, vasodilatație.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente – astm, epistaxis.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente – anemie aplastică (inclusiv agranulocitoză sau pancitopenie).

Cu frecvență necunoscută – inhibiția agregării plachetare.

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente – modificarea masei corporale.

Mai puțin frecvente – hiperuricemie, retenție de lichide.

Tulburări psihice

Frecvente – anxietate, insomnie, nervozitate, depresie.

Mai puțin frecvente – confuzie.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente – amnezie, amețeli, cefalee, hiperreflexie, somnolență, tremor.

Mai puțin frecvente – ataxie, accident cerebrovascular, parestezie, parosmie.

Cu frecvență necunoscută – meningită aseptică.

Tulburări oculare

Frecvente – tulburări vizuale.

Mai puțin frecvente – conjunctivită.

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente – tinitus.

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente – hepatită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente – erupții cutanate.

Mai puțin frecvente – edem angioneurotic, eczemă, prurit, urticarie.

Cu frecvență necunoscută – dermatită exfoliativă, reacții de fotosensibilitate, sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente – hematurie, insuficiență renală.

Rare – glomerulonefrită, necroză papilară renală, sindrom nefrotic.

Cu frecvență necunoscută – nefrită interstițială.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente – astenie, edem, stare generală de rău.

Mai puțin frecvente – oripilație, febră.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente – tic nervos.

Investigații diagnostice

Frecvente – creșterea nivelului enzimelor hepatice.

Mai puțin frecvente – reducerea nivelului de hemoglobină și hematocrit.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md

4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj pot include cefalee, greață, vomă, dureri epigastrice, hemoragii gastrointestinale, rareori diaree, dezorientare, excitație, comă, somnolență, amețeli, tinitus, leșin și ocazional – convulsii. În caz de intoxicație semnificativă, sunt posibile insuficiența renală acută și afectarea ficatului.

Tratament

Tratament simptomatic. Administrarea orală de cărbune activat sunt indicate în decurs de o oră de la ingestia cantității potențial toxice. Alternativ, la adulți, se va efectua lavaj gastric timp de o oră de la supradozajul cu pericol pentru viață.

Diureză forțată. Se vor monitoriza minuțios funcția renală și hepatică. Pacienții trebuie supravegheați timp de cel puțin patru ore după ingestia unor cantități potențial toxice. Dacă convulsiile sunt frecvente sau prelungite, trebuie administrat intravenos diazepam. În funcție de starea clinică a pacientului pot fi indicate și alte măsuri.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene; derivați ai acidului propionic, *codul ATC:* M01AE09

Flurbiprofen posedă acțiune analgezică, antiinflamatoare și antipiretică. Mecanismul de acțiune constă în inhibiția sintezei prostaglandinelor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Flurbiprofen se absoarbe rapid din tractul gastrointestinal, concentrația plasmatică maximă se realizează în circa 90 min după ingestie. Se leagă de proteinele plasmatică în raport de 99% și timpul de înjumătățire prin eliminare constituie 3-4 ore.

Rata excreției urinare a flurbiprofenului și a doi metaboliți principali (acid propionic [2-(2-fluoro-4'-hidroxi-4-bifenilil)] și [acid propionic 2-(2-fluoro-3'-hidroxi-4'-metoxi-4-bifenilil)] în starea liberă și conjugată este aceeași la administrarea orală și rectală. Modele metabolice sunt cantitativ similare pentru ambele căi de administrare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu este cazul.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

celuloză microcristalină,
croscarmeloză sodică,
siliciu coloidal anhidru,
lactoză monohidrat,
stearat de magneziu,
talc;

filmul:

Opadry II 85G34747 roz:
alcool polivinilic,
talc,
dioxid de titan (E171),
macrogol/polietilenglicol 3350,
ponceau 4R (E124),
azorubină (122),
lecitină,
indigocarmin (E132).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la loc uscat, la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Câte 15 comprimate în blister PVC/PVDC-Aluminiu. Câte 1 blister în cutie de carton.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE INREGISTRARE

DROGSAN İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş., Turcia
Oğuzlar mahallesi 1370. Sokak 7/3
06520 Balgat- ANKARA
Tel: 0312 2877410
Fax: 0312 2876115

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

20801

9. DATA AUTORIZĂRII

25.06.2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>