

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

Advil Duo 500 mg/200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține paracetamol 500 mg și ibuprofen 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate ovale (aproximativ 19,2 mm în lungime și 9,1 mm în lățime), de culoare gri.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Pentru tratamentul simptomatic de scurtă durată al durerii ușoare până la moderate asociată cu migrenă, cefalee, durere dorsală, dismenoree, durere dentară, dureri reumatice și musculare, durere din formele non-grave de artrită, simptome de răceală și gripă, durere faringiană și febră.

Acest medicament este adecvat în special pentru durerea care necesită o analgezie mai puternică decât cea indusă de ibuprofen sau paracetamol administrate în monoterapie.

Acest medicament este destinat adulților cu vârsta de 18 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Numai pentru administrare de scurtă durată.

Trebuie administrată cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru controlul simptomelor și reducerea la minimum a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Pacientul trebuie să solicite consultul unui medic dacă simptomele persistă sau se agravează sau dacă administrarea medicamentului este necesară pentru mai mult de 3 zile.

Adulți:

Se administrează un comprimat de până la maxim trei ori pe zi. Intervalul dintre administrări trebuie să fie de cel puțin șase ore.

Dacă administrarea dozei de un comprimat nu ameliorează simptomele, atunci se pot administra maxim două comprimate, de până la trei ori pe zi. Doza unică de două comprimate este destinată pacienților cu o greutate corporală de 60 kg sau peste. Intervalul dintre administrări trebuie să fie de cel puțin șase ore.

Doza zilnică maximă este de șase comprimate (echivalentul a 3000 mg paracetamol, 1200 mg ibuprofen) care nu trebuie depășită într-o perioadă de 24 de ore.

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct 4.4).

Persoanele vârstnice prezintă un risc crescut de consecințe grave ale reacțiilor adverse. În cazul în care un antiinflamator nesteroidian (AINS) este considerat necesar, trebuie utilizată doza minimă eficientă, pentru cea mai scurtă durată de timp posibilă. În timpul tratamentului cu AINS, pacientul trebuie monitorizat periodic pentru hemoragii gastro-intestinale.

Insuficiență renală/hepatică

Se recomandă precauție în administrare la pacienții cu insuficiență renală/hepatică ușoară până la moderată. Doza trebuie evaluată individual și trebuie menținută la un nivel cât mai scăzut posibil. Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală/hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți:

Acest medicament nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Administrare orală.

Pacienții trebuie să administreze Advil Duo cu un pahar de apă.

Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor adverse, pacienții trebuie să administreze Advil Duo cu alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Utilizarea concomitentă cu alte medicamente care conțin paracetamol (vezi pct. 4.5)
- Pacienți cu antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, angioedem, astm bronșic, rinită sau urticarie) asociate cu acid acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- Pacienți cu ulcer peptic activ sau cu antecedente de ulcer peptic recurent / hemoragie gastrică (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau hemoragie diagnosticate).
- Pacienți cu antecedente de hemoragie gastrointestinală sau perforație legată de un tratament anterior cu AINS (vezi secțiunea 4.4).
- Pacienți cu tulburări de coagulare.
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau insuficiență cardiacă severă (NYHA Clasa IV) (vezi pct. 4.4).
- Utilizarea concomitentă cu alte medicamente care conțin AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2) și acid acetilsalicilic în doză de peste 75 mg pe zi (vezi pct. 4.5).
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Paracetamol:

Riscul de supradozaj cu paracetamol este mai mare la pacienții cu afecțiune hepatică alcoolică non-cirotică. În cazul unui supradozaj trebuie solicitat imediat consult medical, chiar dacă pacientul se simte bine, din cauza riscului de apariție a leziunilor hepatice întârziate grave (vezi pct 4.9).

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 și alte cauze 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.

Ibuprofen:

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.2 și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos) și prin recomandarea ca pacienții să utilizeze doza de medicament împreună cu alimente (vezi pct. 4.2).

Vârstnici:

Vârstnicii prezintă o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special sângerare și perforație gastrointestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Este necesară prudență la pacienții cu anumite afecțiuni:

- Tulburări respiratorii:

La pacienții care au în prezent sau au antecedente de astm bronșic sau de afecțiune alergică, s-a raportat că AINS pot exacerba bronhospasmul.

- Lupus eritematos sistemic (LES) și boala mixtă a țesutului conjunctiv:

La pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și boală mixtă de țesut conjunctiv, poate exista un risc crescut de apariție a meningitei aseptice (vezi pct. 4.8).

- Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și / sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată se recomandă monitorizare și consiliere medicală, deoarece au fost raportate retenție de lichid, hipertensiune arterială și edem asociate cu tratamentul cu AINS.

Date din studii clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg / zi) poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că ibuprofenul în doză mică (de exemplu ≤1200 mg / zi) este asociat cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

La pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-III NYHA), boală cardiacă ischemică diagnosticată, boală arterială periferică și / sau boală vasculară cerebrală tratamentul cu ibuprofen trebuie instituit numai după o evaluare atentă și trebuie evitată utilizarea de doze mari (2400 mg / zi).

Înainte de inițierea unui tratament pe termen lung la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat), trebuie efectuată o evaluare atentă, în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg / zi).

- Insuficiență cardiovasculară, renală și hepatică:

Administrarea de AINS poate provoca o reducere, dependentă de doză, a formării prostaglandinei și poate exacerba insuficiența renală. Pacienții cu cel mai mare risc de apariție a reacțiilor adverse sunt cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei cărora li se administrează diuretice și vârstnicii. Funcția renală trebuie monitorizată la acești pacienți. Tratamentul trebuie întrerupt la acei pacienți care dezvoltă insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Se recomandă reducerea dozei la pacienții care prezintă semne de agravare a disfuncției hepatice.

Tratamentul trebuie întrerupt la acei pacienți care dezvoltă insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

- Efecte gastrointestinale:

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de boală gastrointestinală (colită ulcerativă, boala Crohn), deoarece aceste afecțiuni pot fi agravate (vezi pct. 4.8).

Hemoragia, ulcerația și perforația gastrointestinală (GI), care pot fi letale, au fost raportate la toate AINS, în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau cu antecedente anterioare de evenimente GI grave.

Riscul de hemoragie GI, ulcerație sau perforație este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă au avut complicații precum hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. Terapia asociată cu medicamente gastroprotecoare (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie luată în considerare pentru acești pacienți, precum și pentru pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care au probabilitatea de a crește riscul gastro-intestinal (vezi mai jos și pct.4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate GI, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragii GI), mai ales la inițierea tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții tratați concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulcerație sau sângerare, cum sunt corticosteroizii cu administrare orală, anticoagulantele de tipul warfarinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante plachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Tratamentul trebuie întrerupt când apar sângerare sau ulcerații gastrointestinale la pacienții cărora li se administrează medicamente care conțin ibuprofen.

- Efecte dermatologice:

Reacții cutanate severe

Au fost raportate foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre ele cu potențial letal, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, asociate cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții par să aibă cel mai mare risc de apariție a acestor reacții la începutul tratamentului, debutul reacției apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată în asociere cu administrarea medicamentelor care conțin ibuprofen. Utilizarea acestui medicament trebuie întreruptă la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții cutanate severe, precum erupție cutanată, leziuni ale mucoasei sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

- Afectare a fertilității feminine:

Vezi pct 4.6.

- Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

Advil Duo poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la inițierea cu întârziere a unui tratament corespunzător și, prin urmare, la agravarea efectelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare dobândite de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când Advil Duo se administrează pentru febră sau pentru ameliorarea durerii asociate unei infecții, se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în afara cadrului spitalicesc, pacientul trebuie să solicite consult medical dacă simptomele persistă sau se agravează.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acest medicament (din cauza prezenței paracetamolului/ibuprofenului) este contraindicat în asociere cu:

- alte medicamente care conțin paracetamol - risc crescut de apariție a reacțiilor adverse grave (vezi pct. 4.3).
- acid acetilsalicilic peste 75 mg pe zi și alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclo-oxigenazei-2, deoarece acestea pot crește riscul de apariție a efectelor adverse (vezi pct. 4.3).

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție, din cauza prezenței paracetamolului, concomitent cu:

- colestiramină: viteza de absorbție a paracetamolului este redusă de colestiramină. Prin urmare, colestiramina nu trebuie administrată în decurs de o oră, dacă este necesară analgezia maximă.
- metoclopramidă și domperidonă: absorbția paracetamolului este crescută de metoclopramidă și domperidonă. Cu toate acestea, nu trebuie evitată utilizarea simultană.
- warfarină: efectul anticoagulant al warfarinei și al altor cumarinice poate crește prin utilizarea regulată, prelungită a paracetamolului cu creșterea riscului de sângerare; dozele utilizate ocazional nu au efect semnificativ.
- flucloxacilina în administrare 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).

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție, din cauza prezenței ibuprofenului, concomitent cu:

- acid acetilsalicilic (sub 75 mg pe zi): datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doze mici asupra agregării plachetare, atunci când acestea sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată, pe termen lung, a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic în doze mici. Nu se consideră probabil niciun efect relevant din punct de vedere clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 5.1).
- anticoagulante: AINS pot crește efectele anticoagulantelor, de exemplu warfarină (vezi pct. 4.4).
- antihipertensive (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II) și diuretice: AINS pot reduce efectele acestor medicamente. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă a unui inhibitor ECA sau a unui antagonist al angiotensinei II și a inhibitorilor de ciclooxigenază poate duce la deteriorarea suplimentară a funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Aceste interacțiuni trebuie luate în considerare la pacienții cărora li se administrează un coxib concomitent cu inhibitori ECA sau antagoniști ai angiotensinei II. Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să se hidrateze adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și ulterior, periodic. Diureticele pot crește riscul de nefrotoxicitate al AINS.
- antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc crescut de sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).
- glicozide cardiace: AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, reduc RFG și cresc concentrația plasmatică a glicozidelor.
- ciclosporină: risc crescut de nefrotoxicitate.
- corticosteroizi: risc crescut de ulcerații gastrointestinale sau hemoragie (vezi secțiunea 4.4).
- litiu: scădere a eliminării litiului.
- metotrexat: scădere a eliminării metotrexatului.
- mifepristonă: AINS nu trebuie utilizat timp de 8-12 zile după administrarea mifepristonei, deoarece AINS pot reduce efectul mifepristonei.
- antibiotice de tipul chinolonelor: datele provenite din studii la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de apariție a convulsiilor asociat cu chinolonele. Pacienții cărora li se administrează AINS și chinolone pot avea un risc crescut de apariție a convulsiilor.
- tacrolimus: posibil risc crescut de nefrotoxicitate atunci când AINS sunt administrate concomitent cu tacrolimus.
- zidovudină: risc crescut de toxicitate hematologică la administrarea de zidovudină concomitent cu AINS. Există dovezi ale unui risc crescut de hemartroze și hematoame la pacienții cu hemofilie cu test HIV (+) cărora li se administrează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.
- alte medicamente care conțin ibuprofen- risc de supradozaj.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii. Din cauza prezenței ibuprofenului, acest medicament este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Paracetamol

Un număr mare de date privind femeile gravide nu indică nici malformații, nici toxicitate fetalo/neonatală. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol in utero prezintă rezultate neconcludente. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, însă trebuie utilizat la cea mai mică doză eficientă, pentru o perioadă cât mai scurtă de timp și la cea mai mică frecvență posibilă.

Ibuprofen

Inhibarea sintezei prostaglandinei poate afecta negativ sarcina și / sau dezvoltarea embrion / fetală. Datele obținute din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort și de malformație cardiacă și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor de sinteză a prostaglandinei la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformație cardiovasculară a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Riscul este considerat că va crește odată cu doza și durata terapiei. La animale, administrarea unui inhibitor de sinteză a prostaglandinei are ca rezultat avort pre- și post-implantare și o letalitate embrion-fetală sporită. În plus, au fost raportate incidențe crescute ale diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandină în timpul perioadei de organogeneză.

Începând cu săptămâna de sarcină 20, utilizarea ibuprofen poate provoca oligohidramnios ca rezultat al disfuncției renale fetale. Acesta poate surveni la scurt timp după inițierea tratamentului, fiind de obicei reversibil după întreruperea administrării. În plus, au existat raportări de constricție a canalului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru de sarcină, dar majoritatea s-au remis după încetarea tratamentului. Prin urmare, în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, ibuprofenul nu trebuie administrat, cu excepția cazului în care este necesar. Dacă se recomandă ibuprofen unei femei care încearcă să rămână gravidă sau unei gravide în timpul primului și al celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută cât mai mică posibil, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Trebuie să se ia în considerare monitorizarea prenatală cu privire la oligohidramnios și constricția canalului arterial după expunerea la ibuprofen timp de câteva zile începând cu săptămâna gestațională 20. Administrarea ibuprofen trebuie întreruptă dacă se descoperă oligohidramnios sau constricția canalului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii de sinteză a prostaglandinei pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricție/închidere prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (a se vedea mai sus).

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

- posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine, având ca rezultat un travaliu întârziat sau prelungit.

În consecință, ibuprofen este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Prin urmare, dacă este posibil, utilizarea Advil Duo trebuie evitată în primele șase luni de sarcină și contraindicată în ultimele trei luni de sarcină (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Ibuprofenul și metaboliții săi pot trece în concentrații foarte mici în laptele matern (0,0008% din doza administrată mamei). Nu se cunosc efecte nocive la sugari.

Paracetamolul se excretă în laptele matern, dar într-o cantitate nesemnificativă clinic. Datele disponibile publicate în literatură nu contraindică alăptarea.

Prin urmare, nu este necesară întreruperea alăptării în cazul tratamentului de scurtă durată, cu doza recomandată.

Fertilitatea

Există dovezi limitate că medicamentele care inhibă ciclo-oxigenaza / sinteza prostaglandinelor pot afecta fertilitatea feminină printr-un efect asupra ovulației și nu sunt recomandate la femeile care încearcă să rămână gravide. Acest lucru este reversibil la întreruperea tratamentului. La femeile care au dificultăți de concepere sau care sunt supuse unor investigații privind infertilitatea, trebuie luată în considerare întreruperea administrării medicamentului.

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

Reacții adverse precum vertij, somnolență, fatigabilitate și tulburări de vedere sunt posibile după administrarea de AINS. Pacienții afectați de aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studiile clinice cu acest medicament nu au indicat alte reacții adverse, altele decât cele pentru paracetamol sau ibuprofen utilizate în monoterapie.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse din datele de farmacovigilență provenite de la pacienți care au utilizat doar ibuprofen sau doar paracetamol în tratament pe termen scurt și pe termen lung

Reacțiile adverse asociate cu administrarea doar a paracetamolului sau doar a ibuprofenului sunt prezentate sub formă de tabel, mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența reacțiilor adverse este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $<1/1\ 000$); foarte rare ($<1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, efectele adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Afecțiuni hematopoietice ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate cu urticarie și prurit ²
	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate severă. Simptomele pot include edem al feței, al limbii și al gâtului, dispnee, tahicardie, hipotensiune arterială (anafilaxie, angioedem sau șoc sever) ²
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	Acidoză metabolică cu gaură anionică crescută ¹⁰
Tulburări psihice	Foarte rare	Confuzie, depresie și halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee și amețeli
	Foarte rare	Meningită aseptică ³ , parestezie, nevrită optică și somnolență

Tulburări oculare	Foarte rare	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte rare	Tinitus și vertij
Tulburări cardiace	Foarte rare	Insuficiență cardiacă și edem ⁴
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială ⁴
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Reactivitate a tractului respirator, inclusiv astm bronșic, exacerbare a astmului bronșic, bronhospasm și dispnee ²
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Dureri abdominale, vărsături, diaree, greață, dispepsie și disconfort abdominal ⁵
	Mai puțin frecvente	Ulcer peptic, perforație gastrointestinală sau hemoragie gastrointestinală, melenă, hematemeză ⁶ , ulcerații la nivelul gurii, exacerbare a colitei și a bolii Crohn ⁷ , gastrită, pancreatită, flatulență și constipație
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Valori anormale ale testelor funcției ficatului, hepatită și icter ⁸
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate de diferite tipuri ²
	Foarte rare	Reacții buloase, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, eritem poliform și necroliză epidermică toxică ² . Dermatoze exfoliative, purpură
	Cu frecvență necunoscută	Reacție indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) Reacții de fotosensibilitate
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Nefrotoxicitate manifestată sub diferite forme, inclusiv nefrită interstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută și cronică ⁹
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte rare	Fatigabilitate și stare generală de rău
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori serice crescute ale alaninaminotransferazei, creștere a valorii serice ale gama-glutamyltranspeptidazei și teste funcționale hepatice modificate la administrarea de paracetamol Valori serice crescute ale creatininei și ale ureei serice
	Mai puțin frecvente	Creștere a concentrației serice a aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline și creatinfosfokinazei, scădere a valorii hemoglobinei și creștere a numărului de trombocite

Descrierea reacțiilor adverse selectate

¹ Exemplele includ agranulocitoză, anemie, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, neutropenie, pancitopenie, și trombocitopenie.

Primele semne sunt: febră, durere în gât, ulceratii bucale superficiale, simptome asemănătoare gripei, epuizare severă, sângerări și echimoze inexplicabile și epistaxis.

² Au fost raportate reacții de hipersensibilitate. Acestea pot consta în (a) reacții alergice nespecifice și anafilaxie, (b) reactivitate a tractului respirator, de exemplu, astm bronșic, agravare a astmului bronșic, bronhospasm sau dispnee sau (c) diverse reacții cutanate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii de diferite tipuri, prurit, urticarie, purpură, angioedem și, mai rar, dermatoze exfoliative și buloase (incluzând necroliza epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson și eritemul polimorf).

³ Mecanismul patogenic al meningitei aseptice induse de medicamente nu este pe deplin înțeles. Cu toate acestea, datele disponibile privind meningita aseptică asociată AINS indică o reacție de hipersensibilitate (pe baza unei relații temporale cu administrarea tratamentului și dispariția simptomelor după întreruperea tratamentului). De menționat că la pacienții cu tulburări autoimune preexistente (cum sunt lupus eritematos sistemic și boala mixtă a țesutului conjunctiv) în timpul tratamentului cu ibuprofen au fost observate cazuri izolate de meningită aseptică, cu simptome precum: redoare a cefei, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare (vezi pct. 4.4).

⁴ Studiile clinice sugerează că utilizarea de ibuprofen, în special în doză mare (2 400mg / zi) poate fi asociată cu o creștere ușoară a riscului de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

⁵ Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt de natura gastrointestinală.

⁶ Uneori letal, în special la persoanele în vârstă.

⁷ Vezi pct 4.4.

⁸ În caz de supradozaj, paracetamolul poate provoca insuficiență hepatică acută, insuficiență hepatică, necroză hepatică și leziuni ale ficatului (vezi pct. 4.9).

⁹ În special la utilizarea pe termen lung, asociată cu creșterea ureei serice și edeme. De asemenea, include necroza papilară.

¹⁰ 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 glutatation.

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

Agencia 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

Paracetamol

Afectarea hepatică este posibilă la adulții care au luat 10 g (echivalentul a 20 comprimate) sau mai mult de paracetamol. Ingestia de 5 g (echivalentul a 10 comprimate) sau mai mult de paracetamol poate duce la leziuni hepatice dacă pacientul are unul sau mai mulți dintre factorii de risc de mai jos:

- Urmează un tratament de lungă durată cu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care au efect de inducție a enzimelor hepatice.
- Consuma regulat alcool, în exces față de cantitățile recomandate.
- Probabilitate de depleție de glutatation, de exemplu tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție cu HIV, înfometare, cașexie.

Simptome

Simptomele supradozajului cu paracetamol în primele 24 de ore includ paloare, greață, vărsături, anorexie și dureri abdominale. Afectarea ficatului poate deveni evidentă de la 12 până la 48 de ore de la ingestie, deoarece valorile testelor funcționale hepatice devin anormale. Pot apărea anomalii ale metabolismului glucozei și acidoză metabolică. În cazuri de intoxicație severă, insuficiența hepatică poate progresa până la encefalopatie, hemoragie, hipoglicemie, edem cerebral și deces. Insuficiența renală acută cu necroză tubulară acută, puternic sugerată de dureri lombare, hematurie și proteinurie, se poate dezvolta chiar și în absența unei leziuni hepatice severe. Au fost raportate aritmii cardiace și pancreatită.

Măsuri terapeutice

Tratamentul imediat este esențial în supradozajul cu paracetamol. În ciuda lipsei de simptome precoce semnificative, pacienții trebuie trimiși de urgență la spital, pentru a primi asistență medicală imediată. Simptomele pot fi limitate la greață sau vărsături și este posibil să nu reflecte severitatea supradozajului sau riscul de leziuni ale organelor. Măsurile terapeutice trebuie efectuate în conformitate cu ghidurile în vigoare. Tratamentul cu cărbune activat trebuie luat în considerare dacă supradozajul s-a produs în decurs de 1 oră. Concentrația plasmatică a paracetamolului trebuie măsurată la 4 ore sau mai târziu după ingestie (concentrațiile anterioare nu prezintă relevanță).

Tratamentul cu N-acetilcisteină poate fi utilizat până la 24 de ore de la ingerarea de paracetamol; cu toate acestea, efectul protector maxim este obținut până la 8 ore după ingestie. Eficacitatea antidotului scade brusc după această perioadă.

Dacă este necesar, pacientului trebuie să i se administreze intravenos N-acetilcisteină, în conformitate cu schema terapeutică stabilită. Dacă vărsăturile nu reprezintă un impediment, metionina administrată pe cale orală poate fi o alternativă potrivită pentru zonele îndepărtate, în afara spitalului.

Pacienții care prezintă disfuncție hepatică gravă după 24 de ore de la ingestie trebuie abordați terapeutic în conformitate cu ghidurile stabilite.

Ibuprofen

La copiii, administrarea unei doze de peste 400 mg/kg ibuprofen poate cauza simptome. La adulți, efectul doză-răspuns este mai puțin clar.

Timpul de înjumătățire plasmatică în caz de supradozaj este de 1,5-3 ore.

Simptome

Majoritatea pacienților care au utilizat cantități mari de AINS vor prezenta simptome limitate la greață, vărsături, dureri epigastrice sau mai rar diaree. De asemenea, sunt posibile tinitus, dureri de cap și sângerare gastrointestinală. În caz de intoxicație mai gravă, toxicitatea este observată la nivelul sistemului nervos central, manifestându-se sub formă de somnolență, ocazional excitație și dezorientare sau comă. Ocazional, pacienții dezvoltă convulsii. În cazuri de intoxicație gravă poate apărea acidoză metabolică și timpul de protrombină / INR poate fi prelungit, probabil din cauza interferenței cu acțiunile factorilor de coagulare sanguini.

Dacă există deshidratare, pot apărea insuficiență renală acută și leziuni hepatice. Exacerbarea astmului bronșic este posibilă la pacienți cu astm bronșic.

Utilizarea prelungită de doze mai mari decât cele recomandate sau supradozajul pot duce la acidoză tubulară renală și hipokaliemie.

Măsurile terapeutice

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere și să includă menținerea permeabilității căilor respiratorii și monitorizarea semnelor cardiace și vitale până la stabilizare. A se lua în considerare administrarea orală a cărbunelui activat dacă pacientul se prezintă la o oră de la ingerarea unei cantități cu potențial toxic. Dacă sunt frecvente sau prelungite, convulsiile trebuie tratate cu diazepam sau lorazepam cu administrare intravenoasă. A se administra bronhodilatatoare pentru astm bronșic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice; alte analgezice și antipiretice; paracetamol, combinații, cu excepția psiholepticilor, codul ATC: N02BE51.

Acțiunile farmacologice ale ibuprofenului și paracetamolului diferă în funcție de locul și mecanismul lor de acțiune. Aceste mecanisme complementare de acțiune sunt sinergice, fapt care duce la efecte antinociceptive și antipiretice mai mari decât în cazul administrării separate.

Ibuprofenul este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) care, în modelele convenționale de inflamație evaluate la animale, s-a dovedit a fi eficace, prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Prostaglandinele sensibilizează terminațiile nervoase aferente nociceptive la mediatori, cum ar fi bradikina. Ibuprofenul produce un efect analgezic prin inhibarea periferică a izoenzimei ciclooxigenază-2 (COX-2), cu o reducere ulterioară a sensibilizării terminațiilor nervoase nociceptive. S-a dovedit că ibuprofenul inhibă migrarea leucocitelor induse în zonele inflamate. Ibuprofenul are o acțiune pronunțată la nivelul măduvei spinării datorită, în parte, inhibării COX. Efectele antipiretice ale ibuprofenului sunt produse de inhibarea centrală a prostaglandinelor din hipotalamus. Ibuprofenul inhibă reversibil agregarea plachetară. La om, ibuprofenul reduce durerile inflamatorii, edemul și febra.

Datele clinice experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare, atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Unele studii farmacodinamice evidențiază că, atunci când o doză unică de 400 mg de ibuprofen a fost administrată cu 8 ore înainte sau 30 de minute după administrare de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), a avut loc o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau a agregării plachetare. Cu toate că există incertitudini legate de extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca administrarea regulată, pe termen lung a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic utilizat în doze mici. Nu se consideră a fi probabil să apară un efect relevant clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 4.5).

Mecanismul exact de acțiune al paracetamolului nu este încă complet definit; cu toate acestea, există dovezi suficiente care susțin ipoteza unui efect antinociceptiv la nivelul sistemului nervos central. Diverse studii biochimice indică inhibarea activității centrale a COX-2. Paracetamolul poate stimula, de asemenea, calea descendentă a 5-hidroxitriptaminei (serotonină), care inhibă transmiterea semnalului nociceptiv către măduva spinării.

Studiile au arătat că paracetamolul este un inhibitor foarte slab al izoenzimelor COX-1 și COX-2 periferice.

Eficacitatea clinică a ibuprofenului și a paracetamolului a fost demonstrată în cazul durerii asociate cu cefaleea, durerea dentară și dismenoreea și febra; de asemenea, eficacitatea a fost demonstrată la pacienții cu durere și febră asociate cu răceală și gripă și în modele de durere precum durerea în gât, durerea musculară sau leziunile țesutului moale și durere de spate.

Acest medicament este potrivit în special pentru dureri care necesită analgezice mai puternice decât ibuprofen 400 mg sau paracetamol 1000 mg administrate singure sau pentru o ameliorare mai rapidă a durerii decât cea determinată de ibuprofen utilizat în monoterapie.

Rezumat studiilor clinice efectuate cu doza de 2 comprimate

Studii randomizate, dublu-orb controlate cu placebo au fost efectuate cu această combinație de medicamente în cazul durerii dentare acute post-operatorii. Studiile arată că:

- Acest medicament are efect analgezic mai mare decât paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$) și ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$), ceea ce este semnificativ din punct de vedere clinic și statistic.
- Acest medicament are un debut rapid al acțiunii, "analgezie perceptibilă confirmată" obținută într-o medie de 18,3 minute. Debutul acțiunii a fost semnificativ mai rapid decât în cazul ibuprofen 400 mg (23,8 minute, $p = 0,0015$). 'Ameliorarea semnificativă a durerii' pentru acest medicament a fost obținută într-o medie de 44,6 minute, semnificativ mai rapid decât pentru ibuprofen 400 mg (70,5 minute, $p < 0,0001$). Durata acțiunii analgezice a fost semnificativ mai mare pentru acest medicament (9,1 ore), comparativ cu paracetamol 500 mg (4 ore) sau 1000 mg (5 ore).
- Evaluarea globală a medicației de studiu de către subiecți a arătat un nivel ridicat de satisfacție, 93,2% dintre aceștia apreciind medicamentul ca fiind "bun", "foarte bun" sau "excelent" în obținerea ameliorării durerii. Medicamentul în combinație fixă a fost semnificativ mai bun decât paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$).

A fost efectuat un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu medicamentul în tratamentul gonalgiei cronice. Studiul a arătat că:

- Medicamentul are efect analgezic mai mare decât paracetamol 1000 mg în tratamentul pe termen scurt ($p < 0,01$) și pe termen lung ($p < 0,01$).
- Evaluarea globală a medicamentului de către subiecți a arătat un nivel de satisfacție ridicat, 60,2% clasificând medicamentul drept „bun” sau „excelent” în calmarea durerii la nivelul genunchiului, pe termen lung. Medicamentul a fost semnificativ mai bun comparativ cu paracetamol 1000 mg ($p < 0,001$).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Ibuprofen

Absorbție

Ibuprofenul este absorbit rapid din tractul gastrointestinal. Concentrațiile plasmatice de ibuprofen din acest medicament sunt detectate la 5 minute de la administrare, cu concentrații plasmatice maxime obținute în 1-2 ore după ingestia în condiții de repaus alimentar. Atunci când medicamentul a fost administrat împreună cu alimente, valorile maxime ale concentrației plasmatice de ibuprofen au fost mai mici și s-au atins mai târziu cu o medie de 25 minute, dar gradul total de absorbție a fost echivalent.

Distribuire

Ibuprofenul se leagă în mod semnificativ de proteinele plasmatice. Ibuprofenul difuzează în lichidul sinovial. În studii limitate, ibuprofenul apare în laptele matern în concentrații foarte mici.

Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat în ficat rezultând doi metaboliți majori care se elimină în principal pe cale renală, fie ca atare, fie sub formă conjugată, împreună cu o cantitate nesemnificativă de ibuprofen nemetabolizat.

Eliminare

Excreția renală este rapidă și completă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore.

Nu s-au observat diferențe semnificative în profilul farmacocinetic al ibuprofenului la vârstnici.

Paracetamol

Absorbție

Paracetamolul este absorbit cu ușurință din tractul gastro-intestinal. Concentrațiile plasmatice de paracetamol din acest medicament sunt detectate la 5 minute, cu concentrații plasmatice maxime apărute la 0,5-0,67 ore după ingestia în condiții de repaus alimentar. Atunci când acest medicament a fost administrat împreună cu alimente, concentrațiile plasmatice ale paracetamolului au fost mai mici și s-au atins mai târziu cu o medie de 55 minute, dar gradul total de absorbție a fost echivalent.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă la concentrații terapeutice obișnuite, deși aceasta depinde de doză.

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat în ficat.

Un metabolit hidroxilat minor, care este de obicei produs în cantități foarte mici de către oxidaze cu funcție mixtă la nivelul ficatului și detoxifiat prin conjugare cu glutathionul hepatic, se poate acumula în urma supradozajului de paracetamol și poate provoca leziuni hepatice.

Eliminare

Paracetamolul este excretat în urină în principal sub formă de glucuronoconjugată și sulfoconjugată, cu aproximativ 10% sub formă de glutathion-conjugată. Mai puțin de 5% este excretat sub formă de paracetamol nemetabolizat. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3 ore.

Nu sunt observate diferențe semnificative în profilul farmacocinetic al paracetamolului la vârstnici.

Biodisponibilitatea și profilurile farmacocinetice ale ibuprofenului și paracetamolului în cazul utilizării acestui medicament nu sunt modificate față de administrarea în combinație ca doză unică sau repetată. Acest medicament este formulat utilizând o tehnologie care eliberează simultan atât ibuprofenul, cât și paracetamolul, astfel încât substanțele active să producă un efect sinergic.

5.3. Date preclinice de siguranță

Profilul toxicologic de siguranță al ibuprofenului și paracetamolului a fost stabilit în urma efectuării studiilor la animale precum și în studiile clinice extinse efectuate la oameni. Nu sunt disponibile studii convenționale care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității paracetamolului asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Nu există date noi preclinice relevante pentru prescriptor, suplimentare datelor prezentate deja în acest Rezumat al caracteristicilor produsului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Croscarmeloză sodică
Hidroxipropilceluloză
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Acid stearic
Stearat de magneziu

Film de acoperire:

Copolimer grefat de poli(vinil alcool) macrogol

Talc
Pigment sidefat pe bază de mică
Monocaprilocat de glicerol
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E 171)
Oxid negru de fer (E 172)

6.1. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PVDC/Aluminiu
Cutie cu blistere cu 10 și 20 comprimate filmate

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

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

Haleon România S.R.L.
Str. Costache Negri, Nr. 1-5, Opera Center One
Etaj 6 (Zona 2), Sector 5, București 050552
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16535/2026/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2024
Data reînnoirii autorizației: Martie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026