

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Synocam 200 mg/500 mg comprimate filmate

2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, formă ovală, cu dimensiunile 19,7 mm x 9,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Synocam este recomandat pentru ameliorarea temporară a durerilor de intensitate ușoară până la moderată asociate cu: migrenă, cefalee, dureri de spate, dureri menstruale, dureri dentare, dureri reumatice și musculare, dureri ușoare la nivelul articulațiilor, simptome de răceală și gripă, durere în gât și febră.

Acest medicament este adecvat în special pentru durerea care nu a fost ameliorată de către ibuprofen sau paracetamol administrate ca monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Numai pentru utilizare de scurtă durată (nu mai mult de 3 zile).

Cele mai mici doze eficiente trebuie utilizate pentru cea mai scurtă perioadă necesară ameliorării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Pacientul trebuie să solicite consultul unui medic dacă simptomele persistă sau se agravează sau dacă medicamentul este necesar mai mult de 3 zile.

Acest medicament este destinat utilizării pe perioade scurte de timp și nu este recomandat a se utiliza mai mult de 3 zile.

Adulți: Se administrează câte un comprimat de până la trei ori pe zi, cu apă. Intervalul dintre doze trebuie să fie de cel puțin 6 ore.

Dacă administrarea unui singur comprimat nu controlează simptomele, pot fi administrate maximum câte două comprimate, de până la 3 ori pe zi. Se va lăsa un interval de cel puțin șase ore între doze.

A nu se utiliza mai mult de 6 comprimate (1200 mg ibuprofen, 3000 mg paracetamol) într-o perioadă de 24 ore.

Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor adverse, se recomandă ca pacienții să administreze acest medicament împreună cu alimente.

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 eficace pentru cea mai scurtă durată posibilă. În timpul tratamentului cu AINS, pacientul trebuie monitorizat în mod regulat pentru hemoragii gastro-intestinale.

Copii și adolescenți: nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Administrare orală.

Pentru a minimiza reacțiile adverse se recomandă ca pacienții să administreze acest medicament împreună cu alimente.

4.3 Contraindicații

Acest medicament este contraindicat:

- La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- În caz de utilizare concomitentă cu alte medicamente care conțin paracetamol - risc crescut de reacții adverse grave (vezi pct. 4.5).
- La pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, angioedem, astm bronșic, rinită sau urticarie) asociate cu acidul acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- La pacienții cu ulcer activ sau cu antecedente de ulcer gastro-duodenal recurent / hemoragie gastrică (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau sângerare dovedite).
- La pacienții cu antecedente sau o ulcerăție / perforație sau sângerare gastro-intestinală existentă, inclusiv cea asociată cu AINS (vezi pct. 4.4).
- La pacienți cu tulburări de coagulare.
- La pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau insuficiență cardiacă severă (Clasa IV clasificarea NYHA) (vezi pct. 4.4).
- În caz de utilizare concomitentă cu alte medicamente care conțin AINS, inclusiv inhibitori specifici ai ciclooxygenazei-2 (COX-2) și doze de acid acetilsalicilic peste 75 mg pe zi - risc crescut de reacții adverse (vezi pct. 4.5).
- În ultimul trimestru de sarcină, din cauza riscului de închidere prematură a canalului arterial, cu posibilă hipertensiune pulmonară (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest medicament este destinat utilizării pe perioade scurte de timp și nu este recomandat mai mult de 3 zile.

A nu se depăși doza recomandată.

Dacă simptomele persistă, pacientul trebuie să adreseze unui medic.

A nu se păstra la vederea și îndemâna copiilor.

Paracetamol

Se recomandă precauție la administrarea paracetamolului la pacienții cu tulburări renale și hepatice severe. Riscul de supradozaj cu paracetamol este mai mare la pacienții cu boală hepatică non-cirotică.

A nu se administra împreună cu alte medicamente care conțin paracetamol. Trebuie solicitat imediat consultul unui medic în caz de supradozaj, chiar dacă pacientul se simte bine, din cauza riscului de întârziat de apariție a afecțiunilor hepatice grave (vezi pct. 4.9).

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

Ibuprofen

Reacțiile adverse pot fi reduse prin utilizarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă durată necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.2 și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos) și prin recomandarea ca pacienții să administreze 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 poate fi letală (vezi pct. 4.2).

Este necesară prudență la pacienții cu anumite afecțiuni:

Tulburări respiratorii:

La pacienții care au antecedente sau au astm bronșic sau boală 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).

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente:

Synocam poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la inițierea cu întârziere a unui tratament adecvat și, prin urmare, la agravarea efectelor infecției. Acest lucru a fost observat în cadrul pneumoniei comunitare dobândite, de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Atunci când Synocam este administrat pentru ameliorarea febrei sau durerii asociate infecției se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în afara cadrului spitalicesc, pacientul trebuie să ceară sfatul medicului dacă simptomele persistă sau se agravează.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare:

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și / sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată se recomandă monitorizare și sfaturi adecvate, 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 (adică ≤ 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, fumători), trebuie efectuată o evaluare atentă, în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg / zi).

Insuficiență cardiacă, 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. La pacienții la care apare insuficiență renală severă, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

La pacienții care prezintă semne de deteriorare a funcției hepatice, se recomandă reducerea dozei.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții la care apare insuficiență hepatică severă (vezi pct.4.3).

Evenimente gastrointestinale:

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

Hemoragia, ulcerarea 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, ulcerare sau perforare este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă au avut complicații precum hemoragie sau perforare (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 la care este necesară 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), în special la inițierea tratamentului.

Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea crește riscul de ulcerare sau sângerare, cum ar fi corticosteroizi administrați pe cale orală, anticoagulante, cum este warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagregante plachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

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

Reacții adverse 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 severe la nivelul pielii, precum erupție cutanată, leziuni la nivelul mucoasei sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Afectare a fertilității la femei:

Există dovezi limitate că medicamentele care inhibă sinteza ciclooxygenazei / prostaglandinelor pot afecta fertilitatea la femei, printr-un efect asupra ovulației și nu sunt recomandate femeilor care intenționează să rămână gravide. Efectul este reversibil la întreruperea tratamentului. În cazul femeilor care întâmpină dificultăți în a rămâne gravide sau care efectuează investigații privind infertilitatea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu astfel de medicamente.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acest medicament nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente care conțin paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, salicilați sau cu orice alte medicamente antiinflamatoare (AINS), cu excepția cazului în care sunt administrate sub îndrumarea unui medic.

Acest medicament (ca orice alt medicament care conține paracetamol) este contraindicat în asociere cu alte medicamente care conțin paracetamol - risc crescut de apariție a reacțiilor adverse grave (vezi pct. 4.3).

Este necesară prudență atunci când paracetamol este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

Acest medicament (ca orice alte medicamente care conțin ibuprofen și AINS) este contraindicat concomitent cu:

- Acid acetilsalicilic, cu excepția dozelor mici de acid acetilsalicilic (nu mai mult de 75 mg zilnic) prescrise de către un medic, deoarece poate crește riscul de reacții adverse (vezi pct. 4.4).
Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor reduse de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini cu privire la extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea periodică și îndelungată a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic în doze mici. Este puțin probabil să apară un efect relevant clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 5.1)
- Alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei-2, deoarece aceștia pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.3).

Acest medicament (ca orice alt medicament care conține paracetamol) trebuie utilizat cu precauție concomitent cu:

- Colestiramină: viteza de absorbție a paracetamolului este redusă cu colestiramină. Prin urmare, colestiramina nu trebuie administrată în decurs de o oră, dacă este necesară analgezie 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 creștere a riscului de sângerare; dozele utilizate ocazional nu au efect semnificativ

Acest medicament (ca orice alte medicamente care conțin ibuprofen și AINS) trebuie utilizat cu precauție concomitent cu:

- Anticoagulante: AINS pot crește efectele anticoagulantelor, precum warfarina (vezi pct. 4.4).
- Antihipertensive (inhibitori ai 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 al 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 ai 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 indus de AINS.

- Antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc crescut de sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).
- Glicozide tonicardice: AINS pot agrava insuficiența cardiacă, reduc RFG și cresc concentrația plasmatică a glicozidelor.
- Ciclosporină: risc crescut de nefrotoxicitate.
- Corticosteroizi: risc crescut de ulceratii gastrointestinale sau hemorogie (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 chinolonei: datele provenite din studii la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de apariție a convulsiilor indus de chinolone. 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: un risc crescut de toxicitate hematologică la administrarea de zidovudină cu AINS. Există dovezi ale unui risc crescut de hemartroze și hematoame la pacienții cu hemofilie și HIV (+) cărora li se administrează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Paracetamol

Un volum amplu de date provenite de la gravide nu evidențiază apariția de malformații sau a toxicității la făt/nou-născut. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol *in utero* prezintă rezultate echivoce. Dacă situația clinică o impune, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, însă se va utiliza cea mai mică doză eficientă pentru cel mai scurt interval de timp și se va administra cât mai rar posibil.

Ibuprofen

Inhibarea sintezei prostaglandinei poate afecta negativ sarcina și / sau dezvoltarea embrio / 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 embrio-fetală sporite. 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,

decât dacă 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 constricție a canalului arterial după expunerea la ibuprofen timp de mai multe zile, începând cu săptămâna gestațională 20. Administrarea ibuprofen trebuie întreruptă dacă se descoperă oligohidramnios sau constricție a 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:

- prelungire posibilă a timpului de sângerare, un efect antiplachetar care se poate manifesta chiar și la doze foarte mici;
- inhibare a contracțiilor uterine, care are ca rezultat un travaliu întârziat sau prelungit.

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

Prin urmare, utilizarea acestui medicament 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 uman, 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 din acest medicament.

Fertilitatea

Vezi pct. 4.4 privind fertilitatea la femei.

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 ibuprofen/paracetamol nu au indicat alte reacții adverse, în afară de cele la paracetamol sau ibuprofen utilizate în monoterapie.

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

Reacțiile adverse asociate cu administrarea doar a ibuprofenului sau doar a paracetamolului 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 ($\geq 1/1000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$), cu frecvență

necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, efectele adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme, organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Tulburări hematopoietice ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate cu urticarie și prurit ²
	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate severă. Simptomele pot include tumefiere la nivelul feței, limbii și laringelui, dispnee, tahicardie, hipotensiune arterială (anafilaxie, angioedem sau șoc sever).
Tulburări psihice	Foarte rare	Confuzie, depresie și halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee și amețeli
	Rare	Parestezie
	Foarte rare	Meningită aseptică ³ , nevrită optică și somnolență
Tulburări oculare	Foarte rare	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte rare	Tinitus și vertij
Tulburări cardiace	Frecvente	Edem
	Foarte rare	Insuficiență cardiacă
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 gastrointestinale	Frecvente	Dureri abdominale, vărsături, diaree, dispepsie, greață și disconfort abdominal ⁵
	Mai puțin frecvente	Ulcer peptic, perforație gastrointestinală și hemoragie gastrointestinală, melenă, hematemeză ⁶ , ulcerații la nivelul gurii, exacerbare a colitei ulcerative și boală Crohn ⁷ , gastrită, pancreatită, flatulență și constipație
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Disfuncție hepatică, hepatită și icter ⁸ .
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate tranzitorii de diferite tipuri ²

	Foarte rare	Reacții buloase, inclusiv sindrom Stevens Johnsons, eritem poliform, necroliză epidermică toxică ² , dermatoze exfoliative și purpură
	Necunoscute	Reacție indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) și 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	Frecvente	Valori serice crescute ale alaninaminotransferazei, creștere a valorii serice a gama-glutamyltranspeptidazei, teste funcționale hepatice modificate la administrarea de paracetamol, valori serice crescute ale creatininei și ale ureei serice.
	Mai puțin frecvente	Valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline și creatinfosfokinazei, scădere a valorii hemoglobinei și creștere a numărului de trombocite.

¹ Exemplele includ agranulocitoză, anemie, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, neutropenie, pancitopenie, trombocitopenie. Primele semne sunt: febră, durere în gât, ulceratii bucale superficiale, simptome asemănătoare gripei, epuizare severă, sângerări și vânătăi inexplicabile și sângerări nazale.

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 patogen al meningitei aseptice indusă de medicament nu este pe deplin cunoscut. Cu toate acestea, datele disponibile despre meningita aseptică legată de AINS indică o reacție de hipersensibilitate (pe baza unei relații temporale cu administrarea medicamentului și dispariția simptomelor după întreruperea tratamentului). De notat, la pacienții cu tulburări autoimune existente (cum ar fi 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 la nivelul cefei, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare (vezi pct. 4.4).

⁴ Studiile clinice sugerează că utilizarea de ibuprofen, în special în doză mare (2400mg / zi) poate fi asociată cu o creștere ușoară a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

⁵ Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt de natură gastrointestinală

⁶ Uneori letal, în special la vârstnici

⁷ Vezi pct. 4.4

⁸ În caz de supradozaj, paracetamolul poate cauza insuficiență hepatică acută, insuficiență hepatică, necroză hepatică și afectare hepatică (vezi pct 4.9).

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

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

Paracetamol

Afectarea hepatică este posibilă la adulții care au luat 10 g (echivalentul a 20 comprimate) sau mai mult de paracetamol. Ingestia a 5 g (echivalentul a 10 comprimate) sau mai mult de paracetamol poate duce la afectare hepatică 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 induc enzimele hepatice.
- consum regulat alcool, în exces față de cantitățile recomandate.
- este probabilă o epuizare a rezervelor de glutatation, de exemplu tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție cu HIV, inaniție, cașexie.

Simptome

Simptomele supradozajului cu paracetamol în primele 24 de ore includ paloare, greață, vărsături, anorexie și dureri abdominale. Afectarea ficatului poate deveni evidentă la 12 până la 48 de ore de la ingestie, deoarece testele funcționale hepatice devin anormale. Pot apărea anomalii ale metabolizării 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, foarte probabilă în prezența durerii lombare, hematuriei și proteinuriei, se poate dezvolta chiar și în absența unei afectări 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 organice. 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 în decurs de până la 24 de ore de la ingerarea paracetamolului; efectul protector maxim este obținut până la 8 ore după ingestie. Eficiența antidotului scade brusc după acest interval de timp.

Dacă este necesar, pacientului trebuie să i se administreze N-acetilcisteină intravenos, în conformitate cu schemele terapeutice stabilite. Dacă vărsăturile nu reprezintă o problemă, metionina administrată pe cale orală poate fi o alternativă potrivită pentru zonele izolate, în afara spitalului.

Pacienții care prezintă disfuncție hepatică gravă peste 24 de ore de la ingestie trebuie îndrumați către un medic specialist în toxicologie și abordați terapeutic în conformitate cu ghidurile stabilite.

Ibuprofen

La copii, ingestia de peste 400 mg/kg ibuprofen poate cauza simptome. La adulți, efectul dozei răspuns este

mai puțin clar.

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

Simptome

Majoritatea pacienților care au ingerat cantități importante de AINS nu vor dezvolta decât greață, vărsături, dureri epigastrice sau mai rar diaree. Tinitusul, cefaleea și sângerarea gastrointestinală sunt, de asemenea, posibile. În caz de intoxicație mai gravă, toxicitatea este observată la nivelul sistemului nervos central, manifestându-se ca 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 circulatori. Insuficiență renală acută și afectarea hepatică pot apărea dacă există deshidratare. Exacerbarea astmului bronșic este posibilă la pacienți cu astm bronșic. Utilizarea prelungită la doze mai mari decât cele recomandate sau supradozajul pot duce la acidoză tubulară renală și hipokaliemie.

Măsuri terapeutice

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere și să includă măsuri de menținere a 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 în decurs de o oră de la ingerarea unei cantități cu potențial toxic. Dacă sunt frecvente sau prelungite, convulsiile trebuie tratate cu diazepam sau lorazepam administrate intravenos. A se administra bronhodilatatoare pentru astm bronșic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sistem musculo-scheletic, medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene; derivate ale acidului propionic. Combinații de ibuprofen, cod ATC: M01AE51

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

Ibuprofenul este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) care s-a dovedit eficace în modelele de inflamație din cadrul experimentelor convenționale efectuate la animale prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Prostaglandinele sensibilizează terminațiile nociceptive nervoase aferente mediatorilor, cum ar fi bradikina. Ibuprofenul produce un efect analgezic prin inhibarea periferică a izoenzimei ciclooxygenazei-2 (COX-2) cu o reducere ulterioară a sensibilizării terminațiilor nervoase nociceptive. S-a dovedit că ibuprofenul inhibă migrarea indusă a leucocitelor 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 la nivel central a prostaglandinelor din hipotalamus. Ibuprofenul inhibă reversibil agregarea plachetară. La om, ibuprofen reduce durerile inflamatorii, edemul și febra.

Datele experimentale sugerează că ibuprofen poate inhiba prin competiție efectul acidului acetilsalicilic în doze mici asupra agregării plachetare, atunci când acestea 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 în decurs de 30 de minute după administrare de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), a avut loc o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării trombocitelor. Cu toate că există incertitudini legate de extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată, pe termen lung a ibuprofenului poate reduce efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic utilizat în doze mici. Niciun efect clinic nu este considerat relevant la utilizarea ocazională a ibuprofenului.

Mecanismul exact de acțiune pentru paracetamol nu este încă complet definit; cu toate acestea, există dovezi considerabile care susțin ipoteza unui efect antinociceptiv central. Diverse studii biochimice indică inhibarea activității centrale a COX-2. Paracetamolul poate stimula, de asemenea, calea descendentă a căilor 5-hidroxitriptaminei (serotonină) care inhibă transmiterea semnalului nociceptiv în măduva spinării. Dovezile au arătat că paracetamolul este un inhibitor foarte slab al COX-1 periferice și a celor 2 izoenzyme.

Eficacitatea clinică a ibuprofenului și paracetamolului a fost demonstrată în durerea asociată cu cefalee, durere dentară și dismenoree și febră; mai mult, eficacitatea a fost observată la pacienții cu durere și febră asociate cu răceala și gripă și la modele de durere pentru durerea faringiană, durerea musculară sau leziunile țesutului moale și dursalgia.

Acest medicament este potrivit în special pentru durerea care nu este ameliorată în cazul administrării individuale de ibuprofen 400 mg sau paracetamol 1000 mg sau pentru o reducere mai rapidă a durerii decât ar fi cea indusă de ibuprofen.

Studiile randomizate, de tip dublu-orb, placebo controlate au fost realizate cu combinația, folosind un model de durere acută dentară post-operatorie. Studiile arată că:

- Acest medicament oferă o ameliorare a durerii mai eficientă 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.
- Durata acțiunii analgezice a fost semnificativ mai mare pentru acest medicament (8,4 ore), comparativ cu paracetamol 500 mg (4 ore, $p < 0,0001$) sau paracetamol 1000 mg (5,2 ore, $p < 0,0001$).
- Evaluarea globală a medicației de studiu de către subiecți a arătat un nivel ridicat de satisfacție de 88,0%, evaluând medicamentul cu rezultate „bune”, „foarte bune” sau „excelente” în obținerea ameliorării durerii. Medicamentul în combinație fixă a fost semnificativ mai eficient decât ibuprofen 200 mg, paracetamol 500 mg și paracetamol 1000 mg ($p < 0,001$ în toate cazurile).

O doză de ibuprofen/paracetamol asigură o ameliorare a durerii mai eficientă decât o combinație de paracetamol 1000 mg / codeină fosfat 30 mg ($p = 0,0001$) și s-a dovedit non-inferior față de o combinație de ibuprofen 400 mg/fosfat de codeină 25,6 mg.

Combinația ibuprofen/paracetamol are un debut rapid al acțiunii cu „ameliorarea durerii perceptibile confirmate” obținută pe o medie de 15,6 minute (doză de 1 comprimat) sau 18,3 minute (doză de 2 comprimate), având efect mai rapid comparativ cu ibuprofen 200 mg (30,1 minute, $p < 0,001$), ibuprofen 400 mg (23,8 minute, $p = 0,0001$) și paracetamol 500 mg (23,7 minute, $p = 0,0001$). „Ameliorarea semnificativă a durerii” pentru acest medicament a fost obținută într-o medie de 39,3 minute (doză de 1 comprimat) sau 44,6 minute (doză de 2 comprimate), care a fost semnificativ mai rapid decât pentru ibuprofen 200 mg (80,0 minute, $p < 0,0001$), ibuprofen 400 mg (70,5 minute, $p = 0,0001$), paracetamol 500 mg (50,4 minute, $p = 0,001$) și paracetamol 1000 mg (45,6 minute, $p < 0,05$).

Alte studii randomizate, de tip dublu-orb, placebo controlate cu combinația respectivă au fost efectuate folosind modelul de durere dentară acută post-operatorie. Studiile arată că:

- Ibuprofen/paracetamol oferă o ameliorare a durerii mai eficientă decât paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$) și ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$).
- Durata acțiunii analgezice a fost semnificativ mai mare pentru ibuprofen/paracetamol (9,1 ore), comparativ cu paracetamol 500 mg (4 ore) sau paracetamol 1000 mg (5,2 ore).
- Evaluarea globală a medicației prezentate de către subiecți a arătat un nivel ridicat de satisfacție, cu 93,2% rată de evaluare a produsului ca „bun”, „foarte bun” sau „excelent” în atingerea remiterii durerii. Medicamentul în combinație fixă a fost semnificativ mai eficient comparativ cu paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$).

Un alt studiu clinic randomizat, controlat, de tip dublu-orb a fost realizat cu ibuprofen/paracetamol în tratamentul durerilor cronice de genunchi (gonartroză). Studiul a arătat că:

- Ibuprofen/paracetamol asigură o ameliorare a durerii mai eficientă decât paracetamolul 1000 mg în

tratamentul pe termen scurt ($p < 0,01$) și în tratamentul pe termen lung ($p < 0,01$).

- Evaluarea globală a ibuprofen/paracetamol de către subiecți a arătat un nivel ridicat de satisfacție, 60,2% evaluând medicamentul drept „bun” sau „excelent” ca tratament pe termen lung pentru durerea la nivelul genunchiului. Ibuprofen/paracetamol au avut rezultate semnificativ mai bune decât paracetamol 1000 mg ($p < 0,001$).

Ibuprofen/paracetamol asigură o ameliorare a durerii mai eficientă decât o combinație de paracetamol 1000 mg/fosfat de codeină 30 mg ($p < 0,0001$) și o combinație de ibuprofen 400 mg/fosfat de codeină 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ibuprofen este absorbit rapid din tractul gastrointestinal și se leagă în mare măsură de proteinele plasmatiche. Ibuprofen difuzează în lichidul sinovial. Nivelurile plasmatiche de ibuprofen din acest medicament sunt detectate la 5 minute de la administrare, cu concentrații plasmatiche maxime obținute în 1-2 ore după ingestia pe stomacul gol. Atunci când medicamentul a fost administrat cu alimente, valorile maxime ale concentrației plasmatiche de ibuprofen au fost mai mici și se ating mai târziu cu o medie de 25 minute, dar gradul general de absorbție a fost echivalent.

Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat în ficat rezultând doi metaboliți majori cu excreție în principal la nivel renal, fie ca atare, fie sub formă conjugată, împreună cu o cantitate neglijabilă de ibuprofen nemetabolizat. Excreția renală este rapidă și completă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore.

Într-un număr limitat de studii, ibuprofenul este excretat în laptele matern în concentrații foarte mici.

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

Paracetamolul este absorbit cu ușurință din tractul gastro-intestinal. Legarea de proteinele plasmatiche este neglijabilă la concentrații terapeutice obișnuite, deși aceasta depinde de doză. Nivelurile plasmatiche de paracetamol din acest medicament sunt detectate la 5 minute, cu concentrații plasmatiche maxime apărute la 0,5-0,67 ore după ingestia pe stomacul gol. Atunci când acest medicament a fost luat cu alimente, valorile plasmatiche maxime ale paracetamolului au fost mai mici și decalate cu o medie de 55 minute, dar gradul general de absorbție a fost echivalent.

Paracetamolul este metabolizat în ficat și excretat în urină în principal sub formă de glucuronoconjugăți și sulfoconjugăți, cu aproximativ 10% sub formă de glutathionconjugăți. Mai puțin de 5% este excretat sub formă de paracetamol nemetabolizat. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3 ore.

Un metabolit hidroxilat minor, care este de obicei produs la nivelul ficatului în cantități foarte mici, de oxidează cu funcție mixtă și detoxificat prin conjugarea cu glutathionul hepatic, se poate acumula ca urmare a supradozajului cu paracetamol și poate cauza leziuni hepatice.

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

Biodisponibilitatea și profilul farmacocinetic al ibuprofenului și paracetamolului administrat sub forma acestui medicament nu se modifică la administrarea ca doză unică sau repetată.

Această formă farmaceutică a utilizat o tehnologie care eliberează simultan atât ibuprofen cât și paracetamol, astfel încât substanțele active determină un efect sinergic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de siguranță toxicologic al ibuprofenului și paracetamolului a fost stabilit în date experimentale la animale și la om din studii clinice extinse. Nu există date noi preclinice relevante care se adaugă la datele suplimentare prezentate deja în acest Rezumat al Caracteristicilor Produsului.

Paracetamol

Nu există studii convenționale care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Amidon de porumb
Crospovidonă (tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Povidonă K-30
Amidon pregelatinizat (porumb)
Talc
Acid stearic

Film de acoperire

Alcool polivinilic
Talc
Macrogol 3350
Dioxid de titan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PVdC/Al în cutie de carton conținând 10 comprimate filmate.

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

DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA SRL
Str. Daniel Danielopolu, nr.30-32, spațiul 1, etaj 5,
Sector 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15926/2025/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data autorizării: Ianuarie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025