

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

PADUDEN DUO 200 mg/500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ibuprofen 200 mg și paracetamol 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, biconvexe, de formă alungită, cu marcaj dublu cerc pe o față, cu dimensiuni de (21 mm x 10,5 mm) ± 0,5 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Medicamentul este utilizat pentru tratamentul de scurtă durată al durerii ușoare până la moderate, asociată cu migrenă, cefalee, dureri dorsale, dismenoree, dureri dentare, dureri musculare, simptome de răceală și gripă, durere faringiană și febră. Acest medicament este adecvat în special pentru durerea care necesită analgezie mai puternică decât cea indusă de utilizarea de ibuprofen sau paracetamol în monoterapie.

PADUDEN DUO este destinat administrării la adulți cu vârsta de peste 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Doar pentru administrare de scurtă durată.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Pacientul trebuie să se adreseze unui medic dacă simptomele persistă sau se agravează sau dacă este necesară utilizarea acestui medicament pentru mai mult de 3 zile.

Adulți: Se va administra un comprimat de maxim trei ori pe zi, cu apă. Se va lăsa un interval de cel puțin șase ore între doze.

Dacă administrarea dozei de un comprimat nu controlează simptomele, pot fi administrate cel mult două comprimate, de maxim trei ori pe zi. Se va lăsa un interval de cel puțin șase ore între doze.

Nu se vor administra mai mult de șase comprimate (paracetamol 3000 mg, ibuprofen 1200 mg) într-o perioadă de 24 ore.

Reacțiile adverse pot fi reduse prin administrarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Pentru a reduce la minimum reacțiile adverse, se recomandă ca pacienții să administreze PADUDEN DUO împreună cu alimente.

Vârstnici: Nu sunt necesare modificări speciale ale dozelor (vezi pct. 4.4).

Vârstnicii au un risc crescut de consecințe grave ale reacțiilor adverse. Dacă AINS sunt considerate necesare, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă perioadă de timp posibilă. Pacientul trebuie monitorizat în mod regulat în privința hemoragiei gastro-intestinale în timpul terapiei cu AINS.

Copii și adolescenți

Nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la ibuprofen, la paracetamol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- La pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, angioedem, astm bronșic, rinită sau urticarie) asociate cu acidul acetilsalicilic sau cu alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- Antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală legate de tratamentul anterior cu AINS.
- Ulcer gastro-duodenal activ sau antecedente de ulcer gastro-duodenal recurent sau hemoragic (două sau mai multe episoade distincte de ulcerări sau hemoragie, diagnosticate).
- La pacienții cu tulburări de coagulare.
- La pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau insuficiență cardiacă severă (clasa IV NYHA) (vezi pct. 4.4).
- Utilizarea concomitentă cu medicamente care conțin AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei- 2 (COX-2) și acid acetilsalicilic în doze mai mari de 75 mg pe zi – risc crescut de reacții adverse (vezi pct. 4.5).
- Utilizarea concomitentă cu alte medicamente care conțin paracetamol – risc crescut de reacții adverse grave (vezi pct. 4.5).
- În timpul ultimului trimestru de sarcină, din cauza riscului de închidere prematură a canalului arterial fetal, cu posibilă hipertensiune pulmonară (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul asociat cu supradozajul cu paracetamol este mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică indusă de alcool, fără simptome de ciroză. În cazul unui supradozaj, trebuie contactat imediat un medic, chiar dacă pacientul se simte bine, deoarece există un risc de leziuni hepatice grave, care apar mai târziu.

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

Pentru a reduce riscul de apariție a reacțiilor adverse, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.2 și tulburările gastro-intestinale și cardiovasculare mai jos) și medicamentul trebuie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2).

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente:

PADUDEN DUO 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 PADUDEN DUO este administrat pentru ameliorarea febrei sau durerii asociate infecției, se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în afara cadrului spitalicesc, pacientul trebuie să solicite consult medical dacă simptomele persistă sau se agravează.

Persoane vârstnice:

Vârstnicii prezintă o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special a hemoragiilor și perforațiilor gastro-intestinale, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Se impune prudență în administrare la pacienții cu anumite afecțiuni:

- *Tulburări respiratorii:*

La pacienții cu boală curentă sau cu antecedente de astm bronșic au fost raportate cazuri de bronhoconstricție subită după tratamentul cu AINS.

- *Insuficiență cardiovasculară, renală și hepatică:*

Administrarea de AINS poate cauza o reducere dependentă de doză a sintezei prostaglandinelor și poate accelera apariția insuficienței renale. Pacienții cu risc maxim pentru această reacție sunt cei cu disfuncție renală, disfuncție cardiacă, disfuncție hepatică, cei cărora li se administrează diuretice și vârstnicii. Funcția renală trebuie monitorizată la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

- *Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare:*

Monitorizarea adecvată și recomandările medicale sunt necesare pentru pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, întrucât s-au raportat retenție de lichid și edem, în asociere cu terapia cu AINS.

Datele provenite din studiile clinice sugerează faptul că administrarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente tromboembolice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează faptul că administrarea ibuprofenului în doze mici (de exemplu ≤ 1200 mg pe zi) este asociată cu un risc crescut de evenimente tromboembolice arteriale.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-III NYHA), boală cardiacă ischemică confirmată, arteriopatie periferică și/sau boală vasculară cerebrală trebuie tratați cu ibuprofen doar după o evaluare amănunțită, iar dozele mari (2400 mg pe zi) trebuie evitate.

De asemenea, trebuie avută o grijă deosebită înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat), în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg pe zi).

- *Hemoragii, ulcerații și perforații gastro-intestinale:*

Au fost raportate hemoragii, ulcerații sau perforații gastro-intestinale (GI) care pot fi letale, cu sau fără simptome de alarmare sau antecedente de evenimente GI grave în utilizarea tuturor AINS, și în orice moment al tratamentului.

Riscul de hemoragie, ulcerăție sau perforație GI este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienți cu antecedente de ulcer gastro-duodenal, în special dacă este complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. La acești pacienți, tratamentul trebuie început cu doza minimă disponibilă. Tratamentul în asociere cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie avut în vedere la acești pacienți, precum și la pacienții care necesită tratament concomitent cu doze mici de acid acetilsalicilic sau cu alte medicamente care pot crește riscul de afecțiuni gastro-intestinale (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de efecte toxice GI, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragie GI), mai ales în etapele inițiale ale tratamentului.

Sunt necesare precauții în cazul pacienților cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulceratii sau hemoragii, cum sunt corticosteroizi cu utilizare orală, anticoagulante precum warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamente antiagregante, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Atunci când apar hemoragia sau ulceratia GI la pacienții cărora li se administrează ibuprofen, tratamentul trebuie întrerupt. AINS trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (colită ulcerativă, boală Crohn), întrucât aceste afecțiuni pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8).

- *LES și boală mixtă de țesut conjunctiv:*

La pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și boli mixte de țesut conjunctiv poate exista un risc crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8).

- *Reacții cutanate severe:*

Reacții cutanate grave, unele dintre acestea letale, incluzând dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate rar în asociere cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Se consideră că pacienții prezintă riscul maxim de apariție a acestor reacții la începutul tratamentului, debutul acestor reacții apărând, în majoritatea cazurilor, în cursul primei luni de tratament.

Pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen și paracetamol. Utilizarea acestui medicament trebuie oprită la prima apariție a erupției cutanate tranzitorii, a leziunilor mucoaselor sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

- *Afectarea fertilității la femei:*

Utilizarea acestui medicament poate afecta fertilitatea la femei; prin urmare, nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână gravide. La femeile care au dificultăți la conceperea unui copil sau care efectuează investigații privind infertilitatea, trebuie să se aibă în vedere încetarea administrării acestui medicament.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acest medicament (la fel ca orice alte medicamente care conțin paracetamol) este contraindicat în asociere cu alte medicamente care conțin paracetamol – risc crescut de reacții adverse grave (vezi pct. 4.3).

Acest medicament (la fel ca orice alt medicament care conține ibuprofen și AINS) este contraindicat în asociere cu:

- Acid acetilsalicilic

Administrarea concomitentă a ibuprofenului și a acidului acetilsalicilic nu este în general recomandată, din cauza potențialului de creștere a efectelor adverse.

- Alte AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxygenazei- 2, întrucât aceștia pot crește riscul de reacții adverse (vezi pct. 4.3).

Acest medicament (la fel ca orice alt medicament care conține paracetamol) trebuie utilizat cu prudență în asociere cu:

- Cloramfenicol: concentrație crescută a cloramfenicolului în plasmă.

- Flucloxacilină: se recomandă prudență atunci când paracetamolul este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

- Colestiramină: viteza de absorbție a paracetamolului este redusă de colestiramină. Prin urmare, colestiramina nu trebuie administrată în decurs de o oră, dacă se dorește un efect analgezic maxim.

- Metoclopramidă și domperidonă: absorbția paracetamolului este crescută de metoclopramidă și domperidonă. Cu toate acestea, utilizarea concomitentă nu trebuie evitată.

- Warfarină: efectul anticoagulant al warfarinei și a altor cumarinice poate fi crescut de utilizarea regulată prelungită de paracetamol, cu risc crescut de sângerare; dozele utilizate ocazional nu au niciun efect semnificativ.

Acest medicament (la fel ca orice alte medicamente care conțin ibuprofen și AINS) trebuie utilizat cu prudență în asociere cu:

- Anticoagulante: AINS pot mări efectul anticoagulantelor precum warfarina (vezi pct. 4.4).
- Antihipertensive: AINS pot reduce efectele acestor medicamente.
- Antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): Risc crescut de hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).
- Acid acetilsalicilic: Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul asupra agregării plachetare indus de acidul acetilsalicilic administrat în doză mică, atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini privind extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată, de lungă durată a ibuprofenului să scadă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic în doze mici. Nu este considerat a fi probabil ca utilizarea ocazională a ibuprofenului să poată aduce efecte clinice relevante (vezi pct. 5.1)
- Glicozide cardiace: AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce RFG și pot crește concentrațiile plasmatiche ale glicozidelor.
- Ciclosporină: Risc crescut de nefrotoxicitate.
- Corticosteroizi: Risc crescut de ulceratie sau hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).
- Diuretice: Efect redus al diureticelor. Diureticele pot crește riscul de nefrotoxicitate al AINS.
- Litiu: Eliminare scăzută a litiului.
- Metotrexat: Eliminare scăzută a metotrexatului.
- Mifepristonă: AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile după administrarea mifepristonei deoarece AINS pot reduce efectul mifepristonei.
- Antibiotice chinolone: Datele provenite din studiile realizate la animale indică faptul că AINS pot crește riscul convulsiilor asociate cu utilizarea antibioticelor chinolone. Pacienții cărora li se administrează AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de apariție a convulsiilor.
- Tacrolimus: Posibilitatea creșterii riscului de nefrotoxicitate când AINS se administrează concomitent cu tacrolimus.
- Zidovudină: Risc crescut de toxicitate hematologică când AINS se administrează concomitent cu zidovudină. Nu există dovezi privind un risc crescut de hemartroză și hematoame la persoanele cu hemofilie și status HIV (+) cărora li se administrează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există experiență privind utilizarea acestui medicament la om în timpul sarcinii.

Au fost raportate malformații congenitale asociate cu administrarea AINS la om; totuși, acestea au o frecvență scăzută și nu par să respecte un tipar sesizabil. Având în vedere efectele cunoscute ale AINS asupra dezvoltării sistemului cardiovascular fetal (risc de constricție/ închidere prematură a canalului arterial), este contraindicată utilizarea în ultimul trimestru. Instalarea travaliului poate fi amânată, iar durata sa poate fi prelungită, cu o tendință crescută la sângerare, atât pentru mamă, cât și pentru copil (vezi pct. 4.3). Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea PADUDEN DUO poate provoca oligoamnios, care apare în caz de disfuncție renală fetală. Poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și, de obicei, este reversibil după întreruperea tratamentului. În plus, au fost raportări cu privire la constricția canalului arterial ca urmare a tratamentului administrat în al doilea trimestru de sarcină, dintre care majoritatea s-au remis după încetarea tratamentului. Așadar, în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, PADUDEN DUO nu trebuie administrat, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Dacă PADUDEN DUO este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână gravidă, sau în timpul primului sau celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil.

Monitorizarea prenatală pentru oligoamnios și constricție a canalului arterial trebuie luată în considerare după expunerea la PADUDEN DUO timp de câteva zile începând cu săptămâna 20 de sarcină. Administrarea PADUDEN DUO trebuie întreruptă dacă se constată oligoamnios sau constricție a canalului arterial.

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

- toxicitate cardiopulmonară (cu constricția/ închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (vezi mai sus);

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.

Studiile epidemiologice asupra dezvoltării neurologice a copiilor expuși *in utero* la paracetamol nu oferă rezultate concludente.

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

Alăptarea

Ibuprofenul și metaboliții săi pot pătrunde în laptele matern la doze foarte scăzute (0,0008% din doza administrată mamei). Nu există efecte dăunătoare cunoscute asupra sugarilor.

Paracetamolul se excretă în laptele uman, dar nu în cantități semnificative clinic. Datele publicate disponibile nu contraindică alăptarea.

Prin urmare, nu este necesară întreruperea alăptării în caz de tratament de scurtă durată, cu doza recomandată a acestui medicament.

Fertilitatea

Vezi pct. 4.4 cu privire la fertilitatea le femeii.

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

Reacții adverse, cum sunt amețeala, somnolența, fatigabilitatea și tulburările de vedere sunt posibile după administrarea de AINS. Pacienții care manifestă aceste reacții adverse nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studiile clinice cu acest medicament nu au indicat nicio altă reacție adversă, în afară de cele constatate la ibuprofen sau paracetamol, administrate în monoterapie.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse provenite din datele privind farmacovigilența, manifestate de pacienții cărora li s-a administrat ibuprofen sau paracetamol în monoterapie, pe durată scurtă sau lungă. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: 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 ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Tulburări ale sistemului hematopoietic (agranulocitoză, anemie, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, neutropenie, pancitopenie și trombocitopenie). Primele simptome sunt: febră, durere faringiană, ulcerații orale superficiale, simptome de tip gripal, extenuare severă, hemoragii și echimoze inexplicabile și hemoragii nazale.
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate, cum sunt reacții de hipersensibilitate nespecifice și reacții anafilactice. Reacții de hipersensibilitate severe. Simptomele pot include: tumefiere la nivelul feței, limbii și laringelui, dispnee, tahicardie, hipotensiune arterială (reacție anafilactică, angioedem sau șoc vascular sau care poate pune viața în pericol).
Tulburări psihice	Foarte rare	Confuzie, depresie și halucinații.
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee și amețeli.
	Foarte rare	Parestezie, nevrită optică și somnolență Au fost observate cazuri izolate de meningită aseptică la pacienții cu tulburări autoimune existente (cum sunt lupusul eritematos sistemic și boala mixtă a țesutului conjunctiv) în timpul tratamentului cu ibuprofen, cu simptome cum sunt rigiditate cervicală, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare (vezi pct. 4.4).
Tulburări oculare	Foarte rare	Tulburări de vedere.
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte rare	Tinnitus și vertij.
Tulburări cardiace	Foarte rare	Insuficiență cardiacă și edem. ¹
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială ¹
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Efecte la nivelul tractului respirator, incluzând astm bronșic, astm bronșic agravat, bronhospasm și dispnee.
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață, disconfort abdominal, vărsături.
	Mai puțin frecvente	Flatulență și constipație Ulcere gastro-intestinale, perforație sau sângerare gastro-intestinală care se manifestă cu melenă sau hematemeză,

		uneori letale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). Stomatită ulcerativă, exacerbare a colitei și a bolii Crohn după administrarea medicamentului (vezi pct. 4.4). Gastrita și pancreatita au fost raportate mai puțin frecvent.
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Insuficiență hepatică, hepatită sau icter. În cazul unui supradozaj cu paracetamol, pot să apară insuficiență hepatică acută, insuficiență hepatică, necroză hepatică și afețiuni hepatice (vezi pct. 4.9).
Afecțiuni ale țesutului cutanat și subcutanat	Mai puțin frecvente	Diferite tipuri de erupții cutanate tranzitorii, care includ prurit și urticarie. Angioedem și tumefiere facială.
	Foarte rare	Hiperhidroză, purpură și fotosensibilitate. Dermatită exfoliativă. Reacții buloase, inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA).
	Cu frecvență necunoscută	Reacție adversă indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS).
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Diferite forme de nefrotoxicitate, inclusiv nefrită interstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută sau cronică.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte rare	Fatigabilitate și stare generală de rău.
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei, gama glutamiltransferazei și modificare a valorilor parametrilor funcției hepatice ca urmare a administrării de paracetamol. Creatininemia și valoarea serică a ureei crescute.
	Mai puțin frecvente	Valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline, creatininfosfokinazei, hemoglobină scăzută și număr crescut de trombocite.

¹Datele provenite din studiile clinice sugerează faptul că administrarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

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

Afecțiunile hepatice sunt posibile la adulții care au luat paracetamol 10 g (echivalentul a 20 comprimate) sau mai mult. Ingestia de paracetamol 5 g (echivalentul a 10 comprimate) sau mai mult poate determina afecțiuni hepatice, dacă pacientul are unul sau mai mulți dintre factorii de risc de mai jos:

- a) Este în tratament de lungă durată cu carbamazepină, fenobarbitonă, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente cu efect inductor asupra enzimelor hepatice.
- b) Consumă în mod regulat alcool, în cantități care depășesc recomandările.
- c) Este probabil să prezinte depleție de glutatation, de exemplu, tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție HIV, inanție, cașexie.

Simptomele de supradozaj

Simptomele supradozajului cu paracetamol în primele 24 ore includ paloare, greață, vărsături, anorexie și durere abdominală. Afecțiunile hepatice pot surveni începând cu 12 și până la 48 ore după ingestie, pe măsură ce valorile testelor funcției hepatice devin anormale. Pot apărea anomalii ale metabolizării glucozei și acidoză metabolică. În caz de intoxicație severă, insuficiența hepatică poate evolua spre 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 leziunilor renale. S-au raportat aritmii cardiace și pancreatită.

Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

Tratamentul imediat este esențial în abordarea terapeutică a supradozajului cu paracetamol. Chiar și în absența unor simptome incipiente semnificative, pacienții trebuie trimiși de urgență la spital, pentru asistență medicală de urgență. Simptomele se pot limita la greață sau vărsături și pot să nu reflecte severitatea supradozajului sau riscul apariției afecțiunilor la nivelul organelor interne. Abordarea terapeutică trebuie efectuată în conformitate cu protocolul de tratament specific supradozajului cu paracetamol.

Tratamentul cu cărbune activat trebuie avut în vedere dacă supradozajul a avut loc în decurs de 1 oră. Concentrația plasmatică a paracetamolului trebuie măsurată la 4 ore după ingestie sau mai târziu (valorile concentrației măsurate mai devreme nu sunt fiabile).

Tratamentul cu N-acetilcisteină poate fi utilizat în interval de până la 24 ore de la ingestia de paracetamol; totuși, efectul protector maxim este obținut în interval de până la 8 ore de la ingestie. Eficacitatea antidotului scade abrupt după această perioadă de timp.

Dacă este necesar, pacientului trebuie să i se administreze N-acetilcisteină pe cale intravenoasă, conform schemei de administrare stabilite. Dacă vărsăturile nu reprezintă o problemă, metionina administrată pe cale orală poate reprezenta o alternativă adecvată pentru regiunile izolate, în afara spitalului.

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

Ibuprofen

Simptomele de supradozaj

Majoritatea pacienților care au ingerat cantități de AINS semnificative din punct de vedere clinic vor prezenta doar greață, vărsături, durere epigastrică sau, mai rar, diaree. Tinitus, cefalee și hemoragie gastro-intestinală sunt, de asemenea, posibile. În cazul intoxicațiilor mai grave, se observă efecte toxice asupra sistemului nervos central, manifestate sub formă de somnolență, ocazional excitație și dezorientare sau comă. Uneori, pacienții prezintă convulsii. În cazul intoxicațiilor grave poate apărea acidoză metabolică, iar timpul de protrombină (TP)/raportul INR pot fi crescute, probabil din cauza efectului asupra activității factorilor de coagulare a sângelui. Pot apărea insuficiență renală acută și leziuni hepatice dacă există un incident concomitent de deshidratare. În caz de deshidratare

concomitentă, pot să apară insuficiență renală acută și afectare hepatică. Utilizarea prelungită cu doze mai mari decât cele recomandate sau supradozajul poate duce la acidoză tubulară renală și hipokaliemie. La astmatici este posibilă exacerbarea astmului bronșic.

Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

Abordarea terapeutică trebuie să fie una simptomatică și de susținere, și include menținerea permeabilității căilor respiratorii și monitorizarea semnelor cardiace și vitale, până când acestea devin stabile. Se va lua în considerare administrarea orală de cărbune activat dacă pacientul se prezintă în decurs de 1 oră de la ingestia unei cantități potențial toxice de medicament. În caz de convulsii frecvente sau prelungite, trebuie administrat diazepam sau lorazepam pe cale intravenoasă. În cazul astmului bronșic, se administrează bronhodilatatoare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Sistem musculoscheletic, medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene, derivați ai acidului propionic. Ibuprofen, combinații.
Codul ATC: M01AE51

Efectele farmacologice ale ibuprofenului și paracetamolului diferă în funcție de zona și modul de acțiune. Aceste moduri de acțiune complementare sunt, de asemenea, sinergice, ceea ce înseamnă că medicamentul are proprietăți antinociceptive și antipiretice mai puternice comparativ cu utilizarea substanțelor active în monoterapie.

Ibuprofenul este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS), a cărui eficacitate de inhibare a sintezei prostaglandinelor a fost confirmată în modele animale clasice de studiu al inflamației. Prostaglandinele sensibilizează terminațiile nervoase nociceptive aferente la mediatori cum ar fi bradikina. Efectul analgezic al ibuprofenului este cauzat de inhibarea periferică a izoenzimei ciclooxygenază-2 (COX-2) și de reducerea ulterioară a sensibilității terminațiilor nervoase nociceptive. Ibuprofenul inhibă, de asemenea, migrarea indusă a leucocitelor la nivelul zonelor de inflamație. Ibuprofenul are un efect semnificativ asupra măduvei spinării, parțial din cauza capacității sale de a inhiba activitatea COX. Efectul antipiretic al ibuprofenului se datorează inhibării centrale a sintezei prostaglandinelor la nivelul hipotalamusului. Ibuprofenul inhibă reversibil agregarea plachetară. La om, ibuprofenul reduce durerea indusă de inflamație, edem și febră.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul asupra agregării plachetare manifestat de acidul acetilsalicilic administrat în doză mică, atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Unele studii farmacodinamice evidențiază că, atunci când s-a administrat o singură doză de ibuprofen (400 mg) cu 8 ore înainte, sau în interval de 30 minute după administrarea acidului acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), s-a observat că acidul acetilsalicilic are un efect scăzut în formarea de tromboxan sau în agregarea plachetară. Deși există incertitudini privind extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată, de lungă durată a ibuprofenului să scadă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic utilizat în doze mici. Nu este considerat a fi probabil ca utilizarea ocazională a ibuprofenului să poată aduce efecte clinice relevante (vezi pct. 4.5).

Mecanismul de acțiune exact al paracetamolului nu este încă înțeles pe deplin; totuși, există dovezi considerabile care susțin ipoteza efectului său antinociceptiv central. Rezultatele mai multor teste biochimice sugerează inhibarea activității centrale a enzimei COX-2. Paracetamolul poate, de asemenea, stimula activitatea căilor descendente ale 5-hidroxitriptaminei (serotoninei), care inhibă transmiterea semnalului nociceptiv la nivelul măduvei spinării. Studiile au demonstrat că paracetamolul este un inhibitor foarte slab al izoenzimelor COX-1 și COX-2 periferice.

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 evidențiată la pacienții cu durere și febră asociate răcelii și gripei și la modele de durere pentru durerea faringiană, durerea musculară sau leziunile țesutului moale și dorsalgia.

Acest medicament este în special adecvat pentru tratamentul durerii care necesită o analgezie mai puternică decât cea oferită de ibuprofen 400 mg sau paracetamol 1000 mg utilizate în monoterapie sau ca analgezic pentru ameliorarea durerii într-un timp mai scurt decât ar fi posibil prin utilizarea ibuprofenului.

Eficacitate clinică

Rezumatul datelor clinice după administrarea a 2 comprimate

S-a efectuat un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, folosind combinația ibuprofen - paracetamol în modelul de durere acută al durerii dentare postoperatorii. Studiile au evidențiat că:

- Medicamentul asigură o ameliorare mai eficace a durerii decât paracetamolul 1000 mg ($p < 0,0001$) și ibuprofenul 400 mg ($p < 0,05$), ceea ce este semnificativ din punct de vedere clinic și statistic.

Medicamentul are o instalare rapidă a acțiunii cu „efect analgezic confirmat” – atins într-o medie de 18,3 minute. Instalarea acțiunii a fost semnificativ mai rapidă decât pentru ibuprofen 400 mg (23,8 minute, $p = 0,0015$). „Efectul analgezic mai puternic” pentru acest medicament a fost atins într-o medie de 44,6 minute, semnificativ mai devreme decât pentru ibuprofen 400 mg (70,5 minute, $p < 0,0001$).

- Durata analgeziei a fost semnificativ mai lungă 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 evidențiat un nivel crescut de satisfacție, cu 93,2% dintre respondenți clasificând medicamentul ca „bun”, „foarte bun” sau „excelent” în ceea ce privește ameliorarea durerii. Medicamentul cu combinație fixă a evidențiat rezultate semnificativ mai bune decât paracetamol 1000 mg ($p < 0,001$).

Un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat, a fost desfășurat cu medicamentul pentru tratamentul durerii cronice de genunchi. Studiul a evidențiat:

- Medicamentul oferă o ameliorare mai eficace a durerii decât paracetamol 1000 mg, folosit în tratamentul de scurtă durată ($p < 0,0001$) și în tratamentul de lungă durată ($p < 0,01$).
- Evaluarea globală a medicamentului de către subiecți a evidențiat un nivel crescut de satisfacție, 60,2% dintre respondenți clasificând medicamentul ca „bun” sau „excelent” în tratamentul de lungă durată al durerii de genunchi. Medicamentul a avut rezultate semnificativ mai bune decât paracetamolul 1000 mg ($p < 0,001$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ibuprofen

Absorbție

Ibuprofenul este bine absorbit din tractul gastro-intestinal. Ibuprofenul este detectat în plasmă la 5 minute de la administrarea acestui medicament, concentrația maximă în plasmă fiind atinsă în interval de 1-2 ore după ingestia pe stomacul gol. Atunci când medicamentul a fost administrat împreună cu alimente, s-a observat scăderea concentrației maxime a ibuprofenului din plasmă și apariția concentrației maxime în medie cu 25 minute mai târziu; gradul general de absorbție a fost însă echivalent.

Distribuție

Ibuprofenul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche. Ibuprofenul difuzează în lichidul sinovial.

Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat în ficat, în doi metaboliți majori, cu excreție principală prin rinichi, fie sub formă nemodificată, fie sub formă de conjugați majori, împreună cu o cantitate neglijabilă de ibuprofen nemodificat.

Eliminare

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

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

Nu au fost observate diferențe semnificative privind profilul farmacocinetic al ibuprofenului la vârstnici.

Paracetamol

Absorbție

Paracetamolul este absorbit imediat din tractul gastro-intestinal.

Distribuire

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă la concentrațiile terapeutice obișnuite, dar este proporțională cu doza administrată. Paracetamolul este detectat în plasmă la 5 minute de la administrarea acestui medicament, concentrația maximă în plasmă fiind atinsă în interval de 0,5-0,67 ore după ingestia pe stomacul gol. Atunci când medicamentul a fost administrat împreună cu alimente, s-a observat scăderea concentrației maxime a paracetamolului din plasmă și apariția concentrației maxime în medie cu 55 minute mai târziu; gradul general de absorbție a fost însă echivalent.

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat în ficat.

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

Nu au fost observate diferențe semnificative privind profilul farmacocinetic al paracetamolului la vârstnici.

Eliminare

Paracetamolul se excretă în urină în principal sub formă de glucuronoconjugăți și sulfoconjugăți și aproximativ 10% sub formă de glutathionconjugăți. Mai puțin de 5% se excretă sub formă de paracetamol nemodificat. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 3 ore.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de siguranță toxicologic al ibuprofenului și paracetamolului a fost stabilit în cadrul studiilor efectuate la animale și la om, din experiență clinică extinsă. Nu există date preclinice relevante noi pentru medicul prescriptor, în afara celor prezentate deja în acest Rezumat al caracteristicilor produsului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Amidon de porumb

Povidonă K-30 (E1201)

Croscarmeloză sodică (E468)

Celuloză microcristalină (E460)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Glicerol dibehenat (E471)

Filmul comprimatului

Opadry Alb

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Talc
Dioxid de titan (E171)
Glicerol monocaprilocat
Laurilsulfat de sodiu

6.2 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

Comprimatele filmate sunt ambalate în:

Blister: Folie albă, dură din PVC-PVDC/Aluminiu, fiecare blister conținând numărul adecvat de comprimate filmate

sau

Blister securizat pentru copii: Folie albă, penetrabilă, din PVC-PVDC/Aluminiu, întărită cu un strat de poliester, fiecare blister conținând numărul adecvat de comprimate filmate.

Cutie din carton cu 1 blister (10 comprimate) sau 2 blistere (20 comprimate) și prospect cu instrucțiuni în interior.

Este posibil ca nu mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15968/2025/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2020
Reînnoirea autorizației: Aprilie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025