REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ANALGEX 400 mg/325 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conţine 400 mg ibuprofen şi 325 mg paracetamol.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate
Comprimate filmate de formă oblongă, de culoare violet, cu diametru 19,1 mm și grosime 8 mm, cu un șanț median pe una din fețe.
Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului și divizării în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Pentru ameliorarea temporară a durerilor asociate cu: cefalee, migrenă, durere de spate, dureri menstruale, dureri dentare, dureri musculare, simptome de răceală şi gripă, durere în gât și febră.

Acest medicament este adecvat în special pentru ameliorarea durerilor care necesită o analgezie mai puternică decât cea indusă de fiecare monocomponentă în parte.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze
Medicamentul este recomandat adulţilor.
Adulți
1 comprimat filmat de 3 ori pe zi, cu o cantitate adecvată de apă.
Administrarea împreună cu alimentele, atenuează eventualele efecte adverse.
Se recomandă ca între două administrări să fie un interval de minim 6 ore.

Copii sub 18 ani

Acest medicament nu este recomandat pentru copii sub 18 ani.

Vârstnici:
Nu sunt necesare modificări speciale de dozaj (vezi pct. 4.4).
Persoanele vârstnice prezintă un risc crescut în caz de reacţii adverse.
Aceştia trebuie să fie monitorizaţi periodic pentru hemoragii gastro-intestinale în timpul tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene- (AINS), dacă se consideră că administrarea acestuia este necesară.

Mod de administrare

Pentru administrare orală și doar pentru utilizarea pe termen scurt.

Reacţiile adverse pot fi reduse la minim utilizând cea mai mică doză eficace, pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomatologiei (vezi pct. 4.4).

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

4.3 Contraindicaţii

Acest medicament este contraindicat în cazul:
• pacienţilor cu istoric de reacții de hipersensibilitate la paracetamol, ibuprofen, alte AINS sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1;
• pacienților cu alcoolism activ, deoarece ingestia cronică de alcool etilic în cantitate excesivă poate predispune pacienții la hepatotoxicitate (din cauza substanței active paracetamol);
• pacienților care au prezentat astm bronșic, urticarie, sau reacții de tip alergic după administrarea de acid acetilsalicilic sau alte AINS;
• pacienților cu hemoragii active sau antecedente de hemoragii gastro-intestinale sau ulcer gastro-duodenal;
• pacienților cu insuficiență cardiacă severă (Clasa IV clasificarea NYHA), insuficiență hepatică sau insuficiență renală (vezi punctul 4.4);
• pacienților cu hemoragie cerebrovasculară sau altă hemoragie activă;
• pacienților cutulburări de formare a sângelui;
• trimestrului trei de sarcină (vezi pct 4.6).

Acest medicament nu trebuie să fie administrat cu alte medicamente care conțin paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, salicilați sau cu alte medicamente antiinflamatoare, cu excepția cazului în care sunt administrate sub îndrumarea unui medic (vezi pct 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

A nu se depăși doza recomandată.

Insuficiență hepatică

Utilizarea paracetamolului în doze mai mari decât cele recomandate poate duce la hepatotoxicitate și chiar insuficiență hepatică și moarte. De asemenea, pacienților cu disfuncție hepatică sau antecedente de afecțiuni hepatice, ori pacienților care urmează o terapie pe termen lung cu ibuprofen sau paracetamol, trebuie să le fie monitorizată funcția hepatică în mod regulat, deoarece a fost raportat faptul că ibuprofenul prezintă un efect minor și tranzitoriu asupra enzimelor hepatice.
Au fost raportate recții hepatice severe, inclusiv icter și cazuri letale de hepatită, dar rare, fie cu ibuprofen sau cu alte AINS. În cazul în care testele hepatice anormale persistă sau se agravează, sau dacă apar semne și simptome de afecțiuni hepatice, sau în cazul în care apar manifestări sistemice (de exemplu, eozinofilie, erupții cutanate

tranzitorii, etc.), ibuprofenul trebuie întrerupt. Ambele substanțe active au fost raportate a cauza hepatotoxicitate și chiar insuficiență hepatică, mai ales paracetamolul.
Pacienții care consumă alcool etilic în mod regulat în exces față de cantitățile recomandate, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Insuficiență renală

Paracetamolul poate fi utilizat la pacienții cu boală renală cronică, fără ajustarea dozei. Există un risc minim de toxicitate a paracetamolului la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. Cu toate acestea la pacienții care prezintă deshidratare este necesară prudență în ceea ce privește conținutul de ibuprofen a acestui medicament la inițierea tratamentului cu Analgex. Cei doi metaboliți principali ai ibuprofenului sunt excretați în principal în urină și modificări ale funcției renale pot duce la acumularea lor. Semnificația acestui fapt este necunoscută. AINS au fost raportate de a provoca nefrotoxicitate sub diferite forme: nefrită interstițială, sindrom nefritic și insuficiență renală. Insuficiența renală apărută în urma utilizării de ibuprofen este de obicei reversibilă. La pacienții cu insuficiență renală, cardiacă sau insuficiență hepatică,cei care au luat diuretice și inhibitori ai ECA, și la persoanele în vârstă, este necesară prudență, deoarece utilizarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene poate duce la deteriorarea funcției renale. Doza trebuie să fie cât mai scăzută posibil și trebuie monitorizată funcția renală a acestor pacienți.

Utilizarea asociată de inhibitori ai ECA sau antagoniști de receptori de angiotensină, medicamente anti-inflamatorii și diuretice tiazide

Utilizarea concomitentă a unui medicament inhibitor ECA (sau antagonist al receptorilor angiotensinei), cu un medicament antiinflamator (AINS sau inhibitor COX-2) și un diuretic tiazidic crește riscul de insuficiență renală. Aceasta include utilizarea în produsele cu combinații fixe care conțin mai mult de o clasă de medicamente. Utilizarea concomitentă a acestor medicamente trebuie să fie însoțită de o monitorizare sporită a creatininei serice, în special la instituirea asocierii. Asocierea de medicamente din aceste trei clase trebuie să fie utilizată cu prudență, in special la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală pre-existentă.

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei înscrisă pe etichetă în cazul pacienților vârstnici care au nevoie de terapie cu paracetamol. Cei care au nevoie de terapie pentru mai mult de 10 zile trebuie să se adreseze unui medic pentru monitorizarea stării; cu toate acestea, nu este necesară nici o scădere a dozei recomandate., Se recomandă prudență în ceea ce privește utilizarea de ibuprofen, datorită faptului că nu trebuie să fie utilizată de către adulți cu vârsta de peste 65 de ani fără a se ține cont de comorbidități și alte medicamente folosite, din cauza unui risc crescut de efecte adverse, în special insuficiență cardiacă, ulcer gastro-duodenal și insuficiență renală.

Efecte hematologice

Rar, au fost raportate discrazii sanguine. Pacienții care urmează tratament prelungit cu ibuprofen trebuie să beneficieze de monitorizare hematologică periodică.
Defecte de coagulare
Similar altor AINS, ibuprofenul poate inhiba agregarea plachetară. A fost demonstrat faptul că ibuprofenul prelungește timpul de sângerare (dar în limitele normale) în cazul pacienților sănătoși. Deoarece efectul de sângerare prelungită poate fi exagerat la pacienții care au ca substrat defecte hemostatice, medicamentele care conțin ibuprofen trebuie utilizate cu precauție la persoanele cu defecte de coagulare intrinseci și cei care urmează o terapie anti-coagulantă.

Evenimente gastro-intestinale

Au fost întâlnite ulcere superioare gastro-duodenale, hemoragii abundente sau perforații la tratamentul cu AINS. Riscurile cresc odată cu doza și durata tratamentului, și sunt mai frecvente la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Unii pacienți vor experimenta dispepsie, arsuri la stomac, dureri de stomac sau diaree. Aceste riscuri sunt minime atunci când acest medicament este utilizat în doza prescrisă timp de câteva zile.

Medicamentele care conțin ibuprofen trebuie utilizate cu precauție și la cea mai mică doză eficace pentru o durată cât mai scurtă, în cazul pacienților cu antecedente de hemoragii gastro-intestinale sau ulcer, deoarece starea lor se poate agrava.

Din cauza substanței active ibuprofen, medicamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (colită ulcerativă, boală Crohn), precum și la pacienții cu porfirie și varicelă.

Acest medicament trebuie întrerupt în cazul în care există dovezi de hemoragii gastro-intestinale.

Utilizarea concomitentă a acidului acetilsalicilic și AINS crește, de asemenea, riscul de evenimente adverse gastrointestinale grave.

Evenimente cardiovasculare trombotice

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) poate fi asociată cu o uşoară creştere a riscului de apariţie a unor evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că administrarea de doze mici de ibuprofen (de exemplu ≤ 1200 mg pe zi) este asociată cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

La pacienţii cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficienţă cardiacă congestivă (clasele II-III clasificarea NYHA), boală cardiacă ischemică stabilizată terapeutic, boală arterială periferică şi/sau boală vasculară cerebrală, tratamentul cu ibuprofen trebuie instituit numai după o atentă analiză şi trebuie evitată utilizarea de doze mari (2400 mg pe zi).

De asemenea, înainte de iniţierea tratamentului de lungă durată la pacienţii cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumători), trebuie efectuată o analiză atentă, în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg pe zi).

Hipertensiune arterială
AINS pot duce la apariția de noi hipertensiuni arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente și pacienții care utilizează medicamente antihipertensive cu AINS pot avea un răspuns antihipertensiv afectat. Se recomandă prudență în cazul prescrierii AINS la pacienții cu hipertensiune arterială. Tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape pe durata inițierii tratamentului cu AINS și apoi la intervale regulate.

Insuficienţă cardiacă
Au fost observate retenție de lichide și edeme în cazul pacienților care utilizează AINS; prin urmare, se recomandă prudență la pacienții cu retenție de lichide sau insuficiență cardiacă.

Efecte cardiovasculare şi cerebrovasculare
Au fost raportate cazuri de sindrom Kounis la pacienții tratați cu Analgex. Sindromul Kounis se definește ca simptome cardiovasculare secundare unei reacții alergice sau de hipersensibilitate - asociat cu constricția arterelor coronare și cu potențial de a provoca infarct miocardic.

Reacţii adverse cutanate severe (RACS-uri)
Reacții adverse cutanate severe (RACS-uri), inclusiv dermatită exfoliativă, eritem multimorf, sindrom Stevens-Johnson (SSJ), Necroliză epidermică toxică (TEN), Reacție indusă medicamentos cu eozinofilie și afectare sistemică (sindrom DRESS), și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), ce pot pune viața în pericol

sau pot fi fatale, au fost raportate în asociere cu utilizarea de ibuprofen (a se vedea secțiunea 4.8). Majoritatea acestor reacții au survenit în prima lună.
Dacă apar semne și simptome ce sugerează aceste reacții ibuprofenul ar trebui retras imediat și luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

Analgex 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 Analgex 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.

Astm bronșic preexistent

Medicamentele care conțin ibuprofen nu trebuie administrate pacienților cu astm bronșic sensibil la acid acetilsalicilic și trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu astm bronțic pre-existent.

Efecte oftalmologice

Au fost observate efecte oftalmologice adverse la tratamentul cu AINS; în consecință, pacienții care prezintă tulburări de vedere în timpul tratamentului cu medicamente care conțin ibuprofen trebuie să urmeze un examen oftalmologic.

Meningită aseptică

În cazul utilizării medicamentelor care conțin ibuprofen, meningita aseptică a fost raportată rar, la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) sau alte tulburări ale țesutului conjunctiv.

Potențiale interferențe cu testele de laborator

Prin utilizarea sistemelor analitice actuale, paracetamolul nu cauzează interferențe cu testele de laborator. Cu toate acestea, există anumite metode în care interferențele de laborator există, așa cum este descris mai jos:

Teste de urină
Paracetamolul, în doze terapeutice poate interfera cu determinarea acidului 5-hidroxiindolacetic (5HIAA), provocând rezultate fals pozitive. Determinările false pot fi eliminate prin evitarea ingerării de paracetamol cu câteva ore înainte și în timpul colectării probei de urină.

Mascarea semnelor de infecție

Similar altor medicamente care conțin ibuprofen, reducerea febrei poate masca simptomele obișnuite de infecție.

Acidoză metabolică cu gaură anionică crescută

Au fost raportate cazuri de acidoză metabolică cu *gaură anionică crescută* (HAGMA) din cauza acidozei induse de piroglutamat la pacienți cu boală severă, de exemplu insuficiență renală severă și septicemie, sau la pacienți cu malnutriție sau alte surse de deficit de glutation (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.

Precauții speciale

Pentru a evita exacerbarea afecțiunii sau dezvoltarea insuficienței suprarenale, pacienților care au fost sub tratament prelungit cu corticosteroizi trebuie să li se reducă treptat tratamentul și nu întrerupt brusc atunci când le sunt adăugate schemei de tratament medicamente care conțin ibuprofen.

Există unele dovezi că medicamentele care inhibă ciclooxigenaza/sinteza de prostaglandine pot duce la afectarea fertilității feminine, printr-un efect asupra ovulației. Acest lucru este reversibil la oprirea medicamentului.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Au fost observate următoarele interacțiuni ale paracetamolului cu alte medicamente:
• medicamente anticoagulante (warfarina) – poate fi necesară reducerea dozei dacă paracetamolul și anticoagulantele sunt luate pentru o perioadă prelungită de timp;
• absorbția paracetamolului este crescută de substanțe care cresc evacuarea stomacului, de exemplu, metoclopramid;
• absorbția paracetamolului este scăzută de substanțe care scad evacuarea stomacului, de exemplu, propantelina, antidepresive cu proprietăți anticolinergice și narcotice analgezice;
• paracetamolul poate crește concentrațiile plasmatice de cloramfenicol;
• riscul de toxicitate a paracetamolului poate fi crescut în cazul pacienților cărora li se administrează alte medicamente cu potențial hepatotoxic sau medicamente care induc enzimele hepatice microzomale, cum sunt alcoolul etilic și medicamentele anticonvulsivante;
• poate fi afectată excreția paracetamolului și modificarea concentrațiilor plasmatice atunci când se administrează împreună cu probenecid;
• colestiramina reduce absorbția paracetamolului în cazul în care este administrată în termen de o oră după paracetamol;
• a fost raportată hepatotoxicitate severă la doze terapeutice sau supradozări moderate de paracetamol în cazul pacienților tratați doar cu izoniazidă sau cu alte medicamente pentru tuberculoză;
• a apărut hepatotoxicitate severă după utilizarea paracetamolului în cazul unui pacient care utiliza zidovudină și cotrimoxazol;
• trebuie luate măsuri de precauție când paracetamolul este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu gaură anionică crescută din cauza acidozei induse de piroglutamat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

Au fost observate următoarele interacțiuni ale ibuprofenului cu alte medicamente:
• anticoagulante, inclusiv warfarina – ibuprofenul intervine în stabilitatea INR-ului și poate crește riscul de sângerare severă și hemoragie, uneori letale, mai ales la nivelul tractului gastro-intestinal. Ibuprofenul trebuie utilizat în cazul pacienților care utilizează warfarina numai dacă este absolut necesar și trebuie să fie monitorizați cu atenție;
• ibuprofenul poate reduce clearance-ul renal și crește concentrația plasmatică a litiului;
• ibuprofenul poate reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA, beta-blocantelor și diureticelor și poate provoca natriureză și hiperpotasemie în cazul pacienților aflați sub aceste tratamente;
• ibuprofenul reduce clearance-ul metotrexatului;
• ibuprofenul poate crește concentrațiile plasmatice ale glicozidelor cardiace;
• ibuprofenul poate crește riscul de hemoragie gastro-intestinală în special dacă este luat împreună cu corticosteroizi;

• ibuprofenul poate prelungi timpul de sângerare la pacienții tratați cu zidovudină;
• ibuprofenul poate, de asemenea, interacționa cu probenecid, medicamente antidiabetice și fenitoină;
• ibuprofenul poate, de asemenea, interacționa cu tacrolimus, ciclosporină, sulfoniluree și chinolone.
În general, administrarea concomitentă de ibuprofen şi acid acetilsalicilic nu este recomandată din cauza potenţialului crescut de apariţie a reacţiilor adverse.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când sunt administrate concomitent. Deşi există incertitudini în ceea ce priveşte extrapolarea acestor date la situaţia clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Un volum amplu de date provenite de la gravide nu evidențiază apariția de malformații sau a toxicităților 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 intrval de timp și se va administra cât mai rar posibil.

Acest medicament este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină, mai ales în ultimele câteva zile înainte de naștere.

Nu există suficiente date de siguranță privind utilizarea ibuprofenului în timpul sarcinii. Prin urmare, acest medicament nu trebuie folosit în timpul primelor 6 luni de sarcină decât dacă beneficiile potențiale pentru pacient depășesc riscul posibil pentru făt și este contraindicat în ultimele trei luni de sarcină (vezi pct 4.3).

Alăptarea

Paracetamolul este excretat în laptele matern, dar nu într-o cantitate semnificativă clinic, iar datele disponibile publicate nu contraindică alaptarea.
Ibuprofenul şi metaboliţii săi pot trece în cantităţi foarte mici în laptele matern. Nu sunt cunoscute efecte dăunătoare pentru sugar.

Având în vedere dovezile de mai sus, nu este necesară întreruperea alăptării pentru tratamentul pe termen scurt cu doza recomandată a acestui medicament.

Fertilitatea

Utilizarea medicamentului poate afecta fertilitatea feminină și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în concepere sau care sunt în curs de investigare de infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea medicamentului.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Analgex nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Studiile clinice cu combinații ale ibuprofenului și paracetamolului nu au indicat alte efecte nedorite, altele decât cele ale paracetamolului sau ibuprofenului.

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție:
1. Foarte frecvente (≥ 1/10);
2. Frecvente (≥ 1/100 și <1/10);
3. Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și <1/100);
4. Rare (≥ 1/10000 <1/1000);
5. Foarte rare (<1/10000)
6. Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice	**Mai puțin frecvente:** scăderea hemoglobinei și a hematocritului. Deși nu a fost stabilită o relație de cauzalitate, au fost raportate episoade de sângerare (de exemplu epistaxis, menoragie) în timpul tratamentului cu acest medicament. **Foarte rare:** au fost raportate tulburări hematopietice (agranulocitoză, anemie, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, neutropenie, pancitopenie și trombocitopenie cu sau fără purpură) ca urmare a utilizării paracetamolului, dar nu au fost neapărat legate cauzal de medicament
Tulburări ale sistemului imunitar	**Foarte rare:** au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate și sensibilitate încrucișată la tratamentul cu simpatomimetice.
Tulburări metabolice și de nutriție	**Foarte rare:** Au fost raportate efecte secundare metabolice, inclusiv acidoză metabolică în urma unei supradoze masive de paracetamol. Un caz de acidoză metabolică a fost consemnat după ingestia a 75 de grame de paracetamol, 1,95 grame de acid acetilsalicilic, și o cantitate mică dintr-un detergent de uz casnic. Pacientul a prezentat, de asemenea, o istorie de convulsii, ceea ce ar fi putut contribui la un nivel crescut de lactat, indicativ de acidoză metabolică. În acest caz, cauzalitatea este incertă deoarece mai mult de un medicament a fost ingerat. Efectele secundare metabolice includ hipopotasemia. **Mai puțin frecvente:** ginecomastie, reacție hipoglicemică **Cu frecvență necunoscută:** acidoză metabolică cu gaură anionică crescută. 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 glutation.
Tulburări ale sistemului nervos	**Frecvente:** amețeli, cefalee, nervozitate

	Mai puțin frecvente: depresie, insomnie, confuzie, labilitate emoțională, somnolență, meningită aseptică cu febră și comă **Rare:** parestezii, halucinații, tulburări ale viselor **Foarte rare:** parestezie, stimulare paradoxală, nevrită optică, somnolență, deficiențe psihomotorii, efecte extrapiramidale, tremor și convulsii.
Tulburări oculare	**Mai puțin frecvente:** a apărut ambliopie (vedere încețoșată și/ sau diminuată, scotoame și/ sau modificări ale vederii colorate) dar este, de obicei, reversibilă după încetarea tratamentului. Orice pacient cu probleme oculare trebuie să urmeze un examen oftalmologic, care include regiunile vederii centrale.
Tulburări acustice și vestibulare	**Foarte rare:** vertij **Frecvente:** tinitus (pentru medicamente care conțin ibuprofen)
Tulburări cardiace	**Frecvente:** edem, retenție de lichide; retenția de lichide răspunde în general prompt la întreruperea medicamentului **Foarte rare:** palpitații, tahicardie; au fost raportate aritmii cardiace, edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă în asociere cu tratamentul cu AINS. **Cu frecvență necunoscută:** Sindrom Kounis
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	**Mai puțin frecvente:** îngroșarea secrețiilor tractului respirator **Foarte rare:** reactivitate respiratorie, inclusiv: astm bronșic, exacerbarea astmului bronșic, bronhospasm și dispnee
Tulburări gastro-intestinale	**Frecvente:** dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață, disconfort gastric și vărsături **Mai puțin frecvente:** flatulență și constipație, ulcer peptic, perforație sau hemoragie gastro-intestinală, cu simptome de melenă, hematemeză, uneori fatale, în special la vârstnici. Au fost raportate stomatită ulceroasă și exacerbarea colitei ulcerative și a bolii Crohn în urma administrării. Mai puțin frecvent au fost observate gastrita și pancreatita.
Tulburări hepatobiliare	**Foarte rare:** funcționarea anormală a ficatului, hepatită și icter. În supradozaj, paracetamolul poate provoca insuficiență hepatică, inclusiv acută, necroză hepatică și alte leziuni hepatice.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	**Frecvente:** erupții cutanate tranzitorii (inclusiv de tip maculopapular), prurit. **Foarte rare:** hiperhidroză, purpură, dermatoze exfoliative, recții buloase, reacții adverse cutanate severe (RACS-uri) (inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică). **Cu frecvență necunoscută**: pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), reacție indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), reacții de fotosensibilitate
Tulburări renale și ale căilor urinare	**Mai puțin frecvente:** retenție urinară

	Foarte rare: Nefrotoxicitate în diverse forme, inclusiv nefrită interstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută și cronică. Efecte adverse renale sunt cel mai adesea observate după supradozaj, după abuzul cronic (adesea cu mai multe analgezice), sau în asociere cu hepatotoxicitatea cauzată de paracetamol. Necroza tubulară acută apare de obicei în legătură cu insuficiența hepatică, dar a fost observată ca o constatare izolată, în cazuri rare. De asemenea o posibilă creștere a riscului de carcinom cu celule renale a fost asociată cu utilizarea cronică de paracetamol. Un studiu de caz de control al pacienților cu boală renală în stadiu terminal a sugerat că, consumul pe termen lung de paracetamol poate crește în mod semnificativ riscul de boală renală în stadiu terminal, în special la pacienții care au luat mai mult de 1000 de mg paracetamol pe zi.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	**Foarte rare:** fatigabilitate și stare generală de rău.
Investigații diagnostice	**Frecvente:** Valori crescute ale alaninaminotransferazei, creșterea gama-glutamiltransferazei și teste funcționale hepatice anormale cu paracetamol. Valori crescute ale creatininei sanguine și ureei sanguine. **Mai puțin frecvente:** valori crescute ale aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline și creatin-fosfokinazei , hemoglobina a scăzut și numărul de trombocite a crescut

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) poate fi asociată cu o uşoară creştere a riscului de apariţie a unor 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 prin intermediul sistemului național de raportare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Paracetamol
Pot să apară afectare hepatică și chiar insuficiență hepatică în caz de supradozaj cu paracetamol. Simptomele de supradozaj cu paracetamol în primele 24 de ore sunt paloare, greață, vărsături, anorexie și dureri abdominale. Afectarea hepatică poate deveni evidentă la 12-48 ore de la ingestie. Pot să apară anomalii ale metabolismului glucozei și acidoză metabolică. În intoxicații grave, insuficiența hepatică poate evolua la encefalopatie, comă și moarte. Se poate dezvolta insuficiența renală acută cu necroză tubulară acută, în lipsa unor leziuni hepatice severe. Au fost raportate aritmii cardiace. Este posibil să apară leziuni hepatice la adulții care au luat 10 g sau mai mult de paracetamol, din cauza cantității suplimentare de metabolit toxic.

Ibuprofen
Simptomele includ greață, dureri abdominale și vomă, amețeală, convulsii și rar, pierdereacunoștinței. Caracteristici clinice de supradozaj cu ibuprofen care pot rezulta sunt depresia sistemului nervos central și a sistemului respirator. În cazul intoxicației grave poate apărea acidoza metabolică.

Tratament

Paracetamol
Tratamentul prompt este esențial în tratamentul supradozajului cu paracetamol chiar și atunci când nu există simptome evidente, din cauza riscurilor de afectare hepatică, care apar după câteva ore sau chiar zile de întârziere. Tratamentul medical este recomandat, fără întârziere la orice pacient care a ingerat 7,5 g sau mai mult de paracetamol în precedentele 4 ore. Trebuie luat în considerare lavajul gastric. Trebuie să fie instituită terapie specifică cu un antidot, cum este acetilcisteina (intravenos) sau metionina (oral) cât mai curând posibil, pentru a inversa leziunile hepatice.

Acetilcisteina este cea mai eficientă atunci când este administrată în primele 8 ore de ingerare a supradozei, efectul diminuându-se progresiv între 8 și 16 ore. S-a crezut că un tratament început după mai mult de 15 de ore de la supradozaj nu prezintă nici un beneficiu și ar putea agrava, eventual, riscul de encefalopatie hepatică. Cu toate acestea, a fost dovedit faptul că administrarea târzie este sigură, iar studiile la pacienții tratați în intervalul de până la 36 de ore de la ingestie, sugerează că rezultatele benefice pot fi obținute și dincolo de 15 ore. În plus, administrarea intravenoasă de acetilcisteină la pacienții care au dezvoltat deja insuficiență hepatică fulminantă a fost demonstrat de a reduce morbiditatea și mortalitatea.

O doză inițială de 150 mg/kg de acetilcisteină în 200 ml glucoză 5% se administrează intravenos timp de 15 minute, urmată de o perfuzie intravenoasă de 50 mg/kg în 500 ml glucoză 5% timp de 4 ore și apoi la 100 mg/kg în 1 litru de glucoză 5% timp de 16 ore. Volumul intravenos de lichide trebuie modificat pentru copii.

Metionina este administrată oral sub formă de 2,5 g la fiecare 4 ore până la 10 g. Tratamentul cu metionină trebuie început în decurs de 10 de ore de la ingestia de paracetamol; în caz contrar acesta va fi ineficient și poate exacerba afectarea ficatului.

Dovezi ale simptomelor grave pot să nu devină evidente până la 4 sau 5 zile de la supradozaj, pacienții necesitând să fie supravegheați cu atenție pentru o perioadă îndelungată.

Ibuprofen
În caz de supradozaj acut, stomacul trebuie să fie golit prin vărsături sau lavaj, deși este puțin probabil să fie recuperată o cantitate mică de medicament dacă a trecut mai mult de o oră de la ingestie. Datorită faptului că medicamentul este acid și se excretă în urină, teoretic este benefic să se administreze alcalinizante și să se inducă diureza. În plus față de măsurile de susținere, utilizarea de cărbune activat oral poate ajuta la reducerea absorbției și reabsorbția comprimatelor filmate de ibuprofen.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: sistemul musculo-scheletic, produse antiinflamatoare şi antireumatice, non-steroidiene, derivaţi de acid propionic; combinații ale ibuprofenului, codul ATC**:** M01AE51.

Mecanism de acțiune

Deși locul exact și mecanismul de acțiune analgezic al paracetamolului nu este clar definit, se pare că acesta induce analgezie prin ridicarea pragului de durere. Mecanismul potențial poate implica inhibarea căii oxidului nitric mediată de o varietate de receptori pentru neurotransmițător, inclusiv N-metil-D-aspartat și substanță P.

Ibuprofenul este un derivat al acidului propionic cu activitate analgezică, antiinflamatorie și antipiretică. Efectul terapeutic ca medicament antiinflamator nesteroidian rezultă din efectul său inhibitor asupra enzimei ciclooxigenaza, ceea ce duce la reducerea sintezei de prostaglandine.

Eficacitate și siguranță clinică

Datele experimentale sugerează că în cazul administrării concomitente, ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Unele studii farmacodinamice arată că administrarea unei doze unice de ibuprofen 400 mg cu 8 ore înainte sau cu 30 minute după administrarea unei doze de acid acetilsalicilic (81 mg) sub forma farmaceutică cu eliberare imediată, a determinat un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării plachetare. Deşi există incertitudini în ceea ce priveşte extrapolarea acestor date la situaţia clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 4.5).

Mecanismul exact de acțiune al ibuprofenului este considerat a fi prin inhibarea periferică a ciclooxigenazei și inhibarea ulterioară de prostaglandin-sintetaze.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbție
Atât paracetamolul, cât și ibuprofenul, sunt rapid absorbite din tractul gastro-intestinal cu concentrație plasmatică maximă care apare la aproximativ 10 până la 60 minute după administrarea orală.
Rata de absorbție atât a paracetamolului, cât și a ibuprofenului din formularea medicamentului este ușor întârziată ca urmare a administrării după consumul de alimente.

Distribuție
Ca orice medicament care conține paracetamol, este distribuit în majoritatea țesuturilor organismului.
Ibuprofenul este legat puternic (90-99%) de proteinele plasmatice
Metabolizare
Paracetamolul este metabolizat în ficat și excretat în urină, în principal ca glucuronid inactiv și sulfatconjugați. Mai puțin de 5% este excretat sub formă nemodificată. Metaboliții paracetamolului includ un hidroxilat intermediar minor care are activitate hepatotoxică. Acest intermediar activ este detoxifiat prin conjugare cu glutation, cu toate acestea, se poate acumula în caz de supradozaj cu paracetamol și dacă este lăsat netratat are potențialul de a provoca leziuni hepatice severe și chiar ireversibile.
Paracetamolul este metabolizat diferit de nou-născuții prematur, nou-născuți și copii mici în comparație cu adulții, conjugatul sulfat fiind cel mai predominant.

Ibuprofenul este metabolizat în ficat în proporție mare la compuși inactivi, în principal prin glucuronoconjugare.

Căile metabolice ale paracetamolului și ibuprofenului sunt distincte și nu trebuie să existe interacțiuni medicamentoase în cazul în care metabolizarea unuia afectează metabolizarea celuilalt. Un studiu oficial, utilizând enzime hepatice umane pentru a investiga o astfel de posibilitate nu a reușit să găsească nici o interacțiune potențial medicamentoasă, pe căi metabolice.
Într-un alt studiu, efectul ibuprofenului asupra metabolismului oxidativ al paracetamolului a fost evaluat la voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar. Rezultatele studiului au indicat că ibuprofenul nu a modificat cantitatea de paracetamol ce suferă metabolizare oxidativă, deoarece cantitatea de paracetamol și de metaboliți ai săi (glutation-, mercapturat-, cistein-, glucuronid- și sulfat-paracetamol) a fost similară atunci când paracetamolul a fost administrat singur, cât și atunci când a fost administrat împreună cu ibuprofen.

Eliminare
Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază de la aproximativ 1 până la 3 ore.

Atât metaboliții inactivi, cât și o cantitate mică de ibuprofen nemodificat sunt excretați rapid și complet prin rinichi, cu 95% din doza administrată eliminată în urină în termen de patru ore de la ingestie.Timpul de înjumătățire al ibuprofenului este de aproximativ 2 ore.

Relație farmacocinetică
Un studiu specific realizat pentru investigarea posibilelor efecte ale paracetamolului asupra clearance-ului plasmatic de ibuprofen și vice-versa nu a identificat interacțiuni faramcologice.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Profilul de siguranță toxicologic al ibuprofenului și paracetamolului a fost stabilit în experimente la animale. Nu există studii convenționale care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu
Celuloză microcristalină pH 102
Crospovidonă tip A
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Povidonă K 30
Ulei hidrogenat din seminţe de bumbac
Stearat de magneziu
Acid stearic tip 50
Talc

Film
Opadry violet II 85F200006 – conține:
Alcool polivinilic parțial hidrolizat,
Macrogol 3350,
Talc,
Dioxid de titan (E171),
Carmin (E120)

FD&C Blue 2 - indigocarmin lac de aluminiu (E132)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din PVC/Al cu 9 comprimate filmate.
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 6 comprimate filmate.
Cutie cu 1 blister din PVC/Al cu 12 comprimate filmate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale la eliminare.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

LAROPHARM SRL,
Şos. Alexandriei, nr. 145A, Loc. Bragadiru, Oraș Bragadiru, Județ Ilfov, cod poștal 077025, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16971/2026/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026

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