

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Combogesic 500 mg/150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține paracetamol 500 mg și ibuprofen 150 mg

Excipient(ți) cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 3,81 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate în formă de capsulă, de culoare albă, cu lungime 19 mm, prevăzute cu o linie mediană pe o față și netede pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru administrare orală și doar pentru utilizarea pe termen scurt (nu mai mult de 3 zile).

Pacientul trebuie să se adreseze unui medic dacă simptomele persistă sau se agravează sau dacă medicamentul este necesar pentru mai mult de 3 zile. Acest medicament este pentru utilizarea pe termen scurt și nu este recomandat pentru utilizarea pentru mai mult de 3 zile.

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

Adulți

Doza uzuală este de unul sau două comprimate filmate luate la interval de șase ore, după cum este necesar, până la un maxim de șase comprimate filmate în 24 de ore.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Acest medicament nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări speciale ale dozei (vezi pct 4.4). Vârșnicii prezintă un risc crescut de consecințe grave ca urmare a reacțiilor adverse. În cazul în care este considerată necesară administrarea unui medicament antiinflamator nesteroidian, doza minimă eficientă trebuie să fie utilizată pentru cea mai scurtă durată posibilă. În timpul tratamentului cu AINS pacientul trebuie monitorizat în mod regulat pentru hemoragii gastro-intestinale.

Pacienți cu insuficiență renală/ hepatică

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

Mod de administrare

Este recomandat ca acest medicament să fie administrat cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Acest medicament este contraindicat în cazul:

- pacienților 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 predispuce 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 NYHA IV), insuficiență hepatică sau insuficiență renală (vezi punctul 4.4.)
- pacienților cu hemoragie cerebrovasculară sau altă hemoragie activă
- pacienților cu tulburări de formare a sângelui
- trimestrului trei de sarcină (vezi pct 4.6).

Acest medicament nu trebuie utilizat cu alte medicamente care conțin paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, salicilați sau cu alte medicamente anti-inflamatoare (AINS), cu excepția cazului în care sunt administrate sub îndrumarea unui medic (vezi pct 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest medicament este pentru utilizarea pe termen scurt și nu este recomandat pentru a se utiliza mai mult de 3 zile.

Insuficiență hepatică

Utilizarea paracetamolului la doze mai mari decât cele recomandate poate duce la hepatotoxicitate și chiar insuficiență hepatică și deces. De asemenea, la pacienții cu disfuncție hepatică sau antecedente de afecțiuni hepatice, ori la pacienții care urmează o terapie pe termen lung cu ibuprofen sau tratament cu paracetamol, funcția hepatică trebuie monitorizată în mod regulat, deoarece a fost raportat faptul că ibuprofenul prezintă un efect minor și tranzitoriu asupra enzimelor hepatice.

În cazul administrării de ibuprofen, similar cu alte AINS, au fost raportate reacții hepatice severe, inclusiv icter și cazuri letale de hepatită, dar rare. În cazul în care testele hepatice cu valori 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), administrarea de ibuprofen trebuie întreruptă. Ambele substanțe active au fost raportate cu posibilitatea de 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.

La pacienții care prezintă semne de afectare gravă a funcției hepatice este recomandată reducerea dozei. Tratamentul trebuie oprit la pacienții care prezintă insuficiență hepatică severă (vezi pct.4.3).

Insuficiență renală

Paracetamolul poate fi utilizat la pacienții cu boală renală cronică, fără ajustarea dozei. Există un risc minim de toxicitate indusă de paracetamol la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. Cu toate acestea, din cauza componentei ibuprofen a acestui medicament, la pacienții care prezintă deshidratare este necesară prudență la inițierea tratamentului cu ibuprofen. Cei doi metaboliți principali ai ibuprofenului sunt excretați în principal în urină și modificările funcției renale pot duce la acumularea acestora. Semnificația acestui fapt este necunoscută. AINS au fost raportate ca având posibilitatea 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, pacienții tratați cu diuretice și inhibitori ai ECA și la vârstnici 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. Tratamentul trebuie oprit la pacienții care prezintă insuficiență renală severă (vezi pct.4.3).

Utilizarea concomitentă cu inhibitori ai ECA sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină, medicamente anti-inflamatoare și diuretice tiazidice

Utilizarea concomitentă a unui medicament inhibitor al ECA (inhibitor al ECA sau antagonist al receptorilor angiotensinei) cu un medicament anti-inflamator (AINS sau inhibitor COX-2) și cu un diuretic tiazidic crește riscul de insuficiență renală. Aceasta include utilizarea de medicamente în combinație fixă 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 terapiei cu medicamentul în combinație fixă. Utilizarea concomitentă a medicamentelor din aceste trei clase trebuie să fie efectuată cu prudență, în special la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală pre-existentă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei recomandate 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 de sănătate; cu toate acestea, nu este necesară nicio scădere a dozei recomandate. Cu toate acestea, se recomandă prudență în ceea ce privește utilizarea de ibuprofen, din cauza faptului că ibuprofenul nu trebuie administrat la adulți cu vârsta de peste 65 de ani fără a ține cont de comorbidități și de alte medicamente folosite concomitent, ținând cont de riscul crescut de reacții adverse, în special insuficiență cardiacă, ulcer gastro-intestinal și insuficiență renală.

Efecte hematologice

Rar, au fost raportate discrazii sanguine. Pacienții tratați pe termen lung cu ibuprofen trebuie monitorizați regulat din punct de vedere hematologic.

Tulburări 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 tulburări hemostatice pre-existente, medicamentele care conțin ibuprofen trebuie utilizate cu precauție la persoanele cu tulburări de coagulare intrinseci și la cei care urmează o terapie anti-coagulantă.

Evenimente gastro-intestinale

Au fost raportate ulcere gastro-duodenale, hemoragii abundente sau perforații în cazul tratamentului cu AINS. Riscurile cresc odată cu doza și durata tratamentului și sunt mai frecvente la pacienții cu vârsta de peste 65 ani. Unii pacienți vor prezenta dispepsie, pirozis, greață, dureri de stomac sau diaree. Aceste riscuri sunt minime atunci când acest medicament este utilizat la 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.

Administrarea acestui medicament trebuie întreruptă 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 faptul că administrarea ibuprofenului, mai ales la o doză mare (2400 mg/zi), poate fi asociată cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Per total, studiile epidemiologice nu sugerează că ibuprofenul administrat în doză mică (de exemplu, ≤ 1200 mg/zi) este asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă (clasele NYHA II-III), boală cardiacă ischemică stabilă terapeutic, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ibuprofen numai după o atență judecată clinică. Dozele mari (2400 mg/zi) trebuie evitate.

De asemenea, trebuie luate măsuri de precauție înainte de inițierea tratamentului pe termen lung la pacienții cu factori de risc de apariție a evenimentelor cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat), mai ales când este necesară administrarea de doze mari de ibuprofen (2400 mg/zi).

Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau factori de risc cardiovascular pot prezenta, de asemenea, un risc mai mare. Pentru a reduce la minimum riscul potențial al unui eveniment cardiovascular advers în cazul pacienților care utilizează un AINS, în special în cazul celor cu factori de risc cardiovascular, trebuie să fie utilizată cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă durată posibilă.

Nu există dovezi consistente referitor la faptul că utilizarea concomitentă a acidului acetilsalicilic atenuează riscul posibil crescut de evenimente trombotice cardiovasculare grave asociate cu utilizarea de AINS.

Hipertensiune arterială:

AINS pot duce la apariția de novo a hipertensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente și pacienții care utilizează medicamente antihipertensive concomitent cu AINS pot avea un răspuns antihipertensiv modificat. 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.

Insuficiență cardiacă

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

Reacții cutanate severe

AINS pot determina foarte rar reacții adverse cutanate grave, cum sunt dermatită exfoliativă, necroliză epidermică toxică (NET) și sindrom Stevens-Johnson (SSJ), care pot fi letale și care apar fără semne de avertizare. Aceste evenimente adverse grave sunt idiosincratice și sunt independente de doză sau durata de utilizare. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen. Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de reacții cutanate grave și trebuie să se adreseze medicului lor la prima apariție a unei erupții pe piele sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Astm bronșic preexistent

Medicamentele care conțin ibuprofen nu trebuie administrate pacienților cu astm bronșic indus de acidul acetilsalicilic și trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu astm bronșic 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 solicite un examen oftalmologic.

Meningită aseptică

În cazul medicamentelor care conțin ibuprofen, meningita aseptică a fost raportată rar, de obicei, dar nu întotdeauna la pacienți cu lupus eritematos sistemic (LES) sau alte tulburări ale țesutului conjunctiv.

Interferențe posibile cu testele de laborator

În cazul utilizării sistemelor analitice actuale, paracetamolul nu cauzează interferențe cu testele de laborator. Cu toate acestea, există anumite metode în care interferențele cu testele de laborator sunt prezente, 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 administrării de paracetamol cu câteva ore înainte și în timpul colectării probei de urină.

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

Combogesic 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 Combogesic 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.

Flucloxacilină

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 glutatone (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.

Precauții speciale

Pentru a evita exacerbarea afecțiunii sau insuficiența suprarenală, pacienților care au fost sub tratament prelungit cu corticosteroizi trebuie să li se reducă treptat tratamentul și terapia nu trebuie întreruptă brusc atunci când la schema de tratament sunt adăugate 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 administrării medicamentului.

Un comprimat filmat conține lactoză monohidrat 3,81 mg, echivalent cu lactoză 22.86 mg per doză zilnică maximă recomandată. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză (deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase și alte forme de interacțiune

Au fost observate următoarele interacțiuni ale paracetamolului cu alte medicamente:

- medicamente anticoagulante (warfarina) – poate fi necesară reducerea dozei dacă paracetamolul și anticoagulantele sunt utilizate concomitent pentru o perioadă prelungită de timp
- absorbția paracetamolului este crescută de substanțe care cresc evacuarea gastrică, de exemplu, metoclopramid
- absorbția de paracetamol este scăzută de substanțe care scad evacuarea gastrică, de exemplu, propanelina, antidepressive cu proprietăți anticolinergice și analgezice narcotice
- paracetamolul poate crește concentrațiile plasmatiche de cloramfenicol
- riscul de toxicitate indus de paracetamol poate fi crescut în cazul pacienților cărora li se administrează concomitent 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 concentrațiile plasmatiche pot fi modificate atunci când se administrează concomitent cu probenecid
- colestiramina reduce absorbția paracetamolului în cazul în care este administrată în decurs de o oră după utilizarea de paracetamol.
- a fost raportată hepatotoxicitate severă la doze terapeutice sau în caz de supradozaj moderat cu paracetamol în cazul pacienților tratați concomitent cu izoniazidă sau cu alte medicamente pentru tuberculoză.
- a apărut hepatotoxicitate severă după utilizarea paracetamolului în cazul unui pacient tratat cu zidovudină și cotrimoxazol.
- 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).

Au fost observate următoarele interacțiuni ale ibuprofenului cu alte medicamente:

- anticoagulante, inclusiv warfarina – ibuprofenul interferează cu stabilitatea INR-ului și poate crește riscul de sângerare severă și hemoragie, uneori letale, mai ales la nivelul tractului gastro-intestinal. Ibuprofenul trebuie administrat pacienților care utilizează warfarina numai dacă este absolut necesar și aceștia 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 tratați concomitent cu aceste medicamente
- ibuprofenul reduce clearance-ul metotrexatului
- ibuprofenul poate crește concentrațiile plasmatiche ale glicozidelor cardiace
- ibuprofenul poate crește riscul de hemoragie gastro-intestinală, în special în cazul administrării concomitente cu corticosteroizi
- ibuprofenul poate prelungi timpul de sângerare la pacienții tratați cu zidovudină
- ibuprofenul poate interacționa, de asemenea, cu probenecid, medicamente antidiabetice și fenitoină.
- ibuprofenul poate interacționa, de asemenea, cu tacrolimus, ciclosporină, sulfoniluree și chinolone

Acid acetilsalicilic

În general, administrarea concomitentă a ibuprofenului și acidului acetilsalicilic nu este recomandată, din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul acidului acetilsalicilic administrat în doze mici asupra agregării plachetare, atunci când sunt utilizate concomitent. Deși există incertitudini privind extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca administrarea regulată, pe termen lung, a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic utilizat în doze mici. Se consideră improbabilă apariția unor efecte relevante din punct de vedere clinic la administrarea ocazională de ibuprofen (vezi pct. 5.1).

Acest medicament poate interfera cu unele medicamente. Acestea includ:

- warfarină, un medicament utilizat pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge

- medicamente pentru tratamentul epilepsiei sau convulsiilor
- cloramfenicol, un antibiotic folosit pentru tratarea infecțiilor urechii și ochiului
- probenecid, un medicament utilizat pentru tratamentul gutei
- zidovudină, un medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV (virusul care cauzează SIDA)
- medicamente utilizate pentru tratamentul tuberculozei, cum este izoniazida
- acid acetilsalicilic, salicilați sau alte medicamente AINS
- medicamente pentru tratarea hipertensiunii arteriale sau al alte afecțiuni cardiace
- diuretice, numite și medicamente pentru eliminarea apei
- litiu, un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie
- metotrexat, un medicament utilizat pentru tratarea poliartritei reumatoide și a unor tipuri de cancer
- corticosteroizi, cum sunt prednison, cortizon

Medicamentele de mai sus pot fi influențate de acest medicament sau pot influența eficacitatea acestui medicament.

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea acestui medicament la om în timpul sarcinii. Au fost raportate malformații congenitale la om, în asociere cu administrarea AINS, deși în cazul administrării de paracetamol în timpul sarcinii nu există dovezi de efecte adverse.

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

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

Un volum amplu de date provenite de la gravide nu evidențiază apariția de malformații sau a toxicităților la făt/nou-născut. Studiile epidemiologice privind neuro-dezvoltarea 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.

Alăptarea

Paracetamolul este excretat în laptele matern, dar nu într-o cantitate semnificativă clinic, iar datele disponibile publicate nu contraindică alăptarea.

Ibuprofenul și metaboliții săi pot trece în cantități foarte mici în laptele matern. Nu sunt cunoscute efecte dăunătoare pentru sugari.

Având în vedere dovezile de mai sus, nu este necesară întreruperea alăptării, în cazul tratamentului cu acest pe termen scurt, cu doza recomandată din acest 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 pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea administrării medicamentului.

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

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studiile clinice cu acest medicament nu au indicat alte reacții adverse, diferite de cele determinate de paracetamol sau ibuprofen.

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție:

1. Foarte frecvente ($\geq 1/10$);
2. Frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$);
3. Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$);
4. Rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$);
5. Foarte rare ($<1/10000$);
6. Necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice	<p>Mai puțin frecvente: scădere a hemoglobinei și 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.</p> <p>Foarte rare: au fost raportate tulburări hematopoietice (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</p>
Tulburări cardiace	<p>Frecvente: edem, retenție volemică; retenția volemică răspunde în general prompt la întreruperea medicamentului</p> <p>Foarte rare: palpitații; tahicardie; au fost raportate aritmii și alte aritmii cardiace. Au fost raportate hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă în asociere cu tratamentul cu AINS.</p>
Tulburări acustice și vestibulare	<p>Foarte rare: vertij</p> <p>Frecvente: tinitus (pentru medicamente care conțin ibuprofen)</p>
Tulburări oculare	<p>Mai puțin frecvente: a apărut ambliopie (vedere încetșată 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 fie examinat din punct de vedere oftalmologic, cu includerea evaluării câmpului vizual central</p>
Tulburări gastro-intestinale	<p>Frecvente: dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață, disconfort gastric și vărsături</p> <p>Mai puțin frecvente: flatulență și constipație, ulcer peptic, perforație sau hemoragie gastro-intestinale, cu simptome de melenă, hematemeză, uneori letale, 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.</p>

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte rare: fatigabilitate și stare generală de rău.
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare: disfuncție hepatică, hepatită și icter. În caz de supradozaj, paracetamolul poate provoca insuficiență hepatică acută, insuficiență hepatică, necroză hepatică și leziuni hepatice.
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare: au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate și sensibilitate încrucișată la tratamentul cu simpatomimetice.
Investigații	Frecvente: valori serice crescute ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrației plasmatică a gama-glutamil transferazei și valori anormale ale testelor funcționale hepatice în asociere cu administrarea de paracetamol. Valori crescute ale creatininemiei și uremiei. Mai puțin frecvente: valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatică ale fosfatazei alcaline și creatin fosfokinazei, valori scăzute ale hemoglobinei și număr crescut de trombocite
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare: În cazul acidozei metabolice, cauzalitatea este incertă, deoarece a fost raportată în cazul ingerării a mai mult de un medicament. Cazul de acidoză metabolică a fost raportat după ingestia de 75 de grame de paracetamol, 1,95 grame de acid acetilsalicilic și o cantitate mică dintr-un detergent lichid de uz casnic. Pacientul a prezentat, de asemenea, antecedente de convulsii, pe care autorii articolului din literatura de specialitate le-au raportat că ar fi putut contribui la o concentrație plasmatică crescută de lactat, indicativ pentru acidoză metabolică. Reacțiile adverse metabolice includ hipokaliemie. Au fost raportate reacții adverse metabolice, inclusiv acidoză metabolică ca urmare a unui supradozaj masiv cu paracetamol. Mai puțin frecvente: ginecomastie, reacție hipoglicemică
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: stimulare paradoxală, nevrită optică, deficite psihomotorii, efecte extrapiramidale, tremor și convulsii.
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente: retenție urinară

	<p>Foarte rare: nefrotoxicitate în diverse forme, inclusiv nefrită interstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută și cronică.</p> <p>Reacțiile 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.</p> <p>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.</p> <p>Un studiu de caz de control al pacienților cu boală renală în stadiu terminal a sugerat că, utilizarea pe termen lung de paracetamol poate crește în mod semnificativ riscul de boală renală în stadiu terminal, în special la pacienții care au utilizat mai mult de 1000 de mg pe zi.</p>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<p>Mai puțin frecvente: îngroșare a secrețiilor tractului respirator</p> <p>Foarte rare: reactivitate respiratorie, inclusiv: astm bronșic, exacerbare a astmului bronșic, bronhospasm și dispnee</p>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<p>Frecvente: erupții cutanate tranzitorii (inclusiv de tip maculopapular), prurit.</p> <p>Foarte rare: hiperhidroză, purpură și fotosensibilitate. Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave, cum sunt dermatoze exfoliative și reacții buloase, inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens Johnson și necroliză epidermică toxică.</p> <p>Frecvență necunoscută: reacție indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA).</p>

Studiile clinice sugerează faptul că administrarea ibuprofenului, mai ales la o doză mare (2400 mg/zi), poate fi asociată cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor 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

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 tulburări ale metabolismului glucozei și acidoză metabolică. În intoxicații grave, insuficiența hepatică poate evolua la encefalopatie, comă și deces. Se poate dezvolta insuficiență renală acută cu necroză tubulară acută, în lipsa unor leziuni hepatice severe. Au fost raportate aritmii cardiace. Leziunile hepatice sunt posibil să apară la adulții care au luat 10 g sau mai mult de paracetamol, din cauza cantităților suplimentare de metabolit toxic.

Ibuprofen

Simptomele includ greață, dureri abdominale și vărsături, amețeală, convulsii și rar, pierdere a conștienței. Manifestările clinice de supradozaj cu ibuprofen sunt deprimarea sistemului nervos central și a sistemului respirator. În caz de intoxicație gravă, poate apărea acidoză metabolică.

Tratament

Paracetamol:

Tratamentul prompt este esențial în abordarea terapeutică a supradozajului cu paracetamol, chiar și atunci când nu există simptome evidente, din cauza riscurilor de afectare hepatică, care apar tardiv, după câteva ore sau chiar zile. 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 terapia specifică cu un antidot, cum este acetilcisteină (intravenos) sau metionină (oral) cât mai curând posibil, pentru a contracara 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 niciun beneficiu și ar putea agrava, eventual, riscul de encefalopatie hepatică. Cu toate acestea, a fost dovedit faptul că administrarea tardivă 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 după intervalul de 15 ore. În plus, administrarea intravenoasă de acetilcisteină la pacienții care au dezvoltat deja insuficiență hepatică fulminantă a fost demonstrată că 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 a 50 mg/ kg în 500 ml glucoză 5% timp de 4 ore și apoi 100 mg/ kg în 1 litru de glucoză 5% timp de 16 ore. Volumul de lichide administrate intravenos trebuie modificat pentru copii.

Metionina este administrată oral în doză de 2,5 g la interval de 4 ore, până la doza de 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.

Dovezile simptomelor grave pot să nu fie 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 administrat oral poate ajuta la reducerea absorbției și reabsorbției comprimatelor filmate de ibuprofen.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Cod ATC: N02BE51 – paracetamol, combinații cu excepția psiholepticelor.

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 neurotransmițători, inclusiv N-metil-D-aspartat și substanța P.

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

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba în mod competitiv efectul acidului acetilsalicilic administrat în doze mici asupra agregării plachetare atunci când sunt administrate concomitent.

Unele studii de farmacodinamică evidențiază faptul că, atunci când s-a utilizat o doză unică de ibuprofen 400 mg cu 8 ore înainte de sau în decurs de 30 de minute după administrarea de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81mg), a avut loc un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării trombocitelor. Deși există incertitudini privind extrapolarea acestor date la situația clinică nu poate fi exclusă posibilitatea ca administrarea regulată, pe termen lung, a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic administrat în doze mici. Niciun efect clinic nu este considerat relevant pentru utilizarea ocazională a ibuprofenului (vezi pct. 4.5).

Studii clinice

Au fost efectuate studii randomizate, dublu-orb, cu combinația fixă folosind modelul durere dentară acută și durere post-operatorie. Studiile au arătat că:

- De-a lungul celor 48 de ore, acest medicament (Combogesic) a avut un debut mai rapid al acțiunii comparativ cu oricare dintre cele două componente active și un efect analgezic superior comparativ cu aceeași doză zilnică de paracetamol ($p = 0,007$ în repaus, $p = 0,006$ la activitate) și ibuprofen ($p = 0,003$ în repaus, $p = 0,007$ la activitate)
- Toate cele trei doze evaluate (jumătate de comprimat sau un comprimat sau două comprimate) au fost eficiente în comparație cu placebo ($p = 0,004$ până la $0,002$), iar cea mai mare doză (două comprimate) a avut cea mai mare rată de răspuns (50%), cele mai mici scoruri maxime de durere VAS, cel mai mare timp pentru necesitatea utilizării medicației de urgență și cel mai mic % din pacienții care necesită medicație de urgență. Toți acești parametri de evaluare au fost semnificativ diferiți față de placebo ($p < 0,05$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Atât paracetamolul, cât și ibuprofenul, sunt rapid absorbite din tractul gastro-intestinal, concentrația plasmatică maximă apărând la aproximativ 10 până la 60 minute după administrarea orală. Rata de absorbție atât a paracetamolului, cât și a ibuprofenului din medicamentul cu combinație fixă este ușor întârziată ca urmare a administrării după masă.

Distribuție

Similar oricărui medicament care conține paracetamol, este distribuit în majoritatea țesuturilor organismului.

Ibuprofenul este legat în proporție mare (90-99%) de proteinele plasmatiche.

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat în ficat și excretat în urină, în principal ca glucuronoconjugat inactiv și sulfat-conjugați. 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 nicio interacțiune medicamentoasă potențial în ceea ce privește căile metabolice.

Într-un alt studiu, efectul ibuprofenului asupra metabolizării oxidative a 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 metaboliților acestuia (glutacion-, mercapturat-, cistein-, glucuronid- și sulfat-paracetamol) a fost similară atunci când au fost administrați în monoterapie, ca paracetamol sau în cazul administrării în asociere cu ibuprofen (ca o combinație fixă - Combogesic). Acest studiu clarifică orice risc hepatic adăugat de metabolitul hepatotoxic, NAPQI, al paracetamolului, dacă se administrează în combinație 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 decurs de patru ore de la ingestie. Timpul de înjumătățire plasmatică al ibuprofenului este de aproximativ 2 ore.

Relație farmacocinetică

Un studiu specific realizat pentru investigarea posibilelor efecte ale paracetamolului asupra clearance-ului plasmatic al ibuprofenului și vice-versa nu a identificat interacțiuni medicamentoase.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de siguranță toxicologic al ibuprofenului și paracetamolului a fost stabilit în studiile efectuate la animale. Nu există date preclinice noi, relevante, care se adaugă la datele deja prezentate în acest Rezumat al Caracteristicilor Produsului.

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

Amidon de porumb
Amidon de porumb pregelatinizat
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Opadry alb OY-LS-58900 care conține:

- Hipromeloză 15cP (E464)
- Lactoză monohidrat
- Dioxid de titan (E171)
- Macrogol 4000
- Citrat sodic dihidrat (E331)
- Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30° C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține 8, 10, 16, 20 comprimate filmate ambalate în blistere din PVC/Al.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13117/2020/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Aprilie 2015
Reînnoirea autorizației – Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022