

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inflanor Plus 500 mg/200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat de culoare gri, lucios, oval, gravat cu „200 M 500” pe una dintre fețe. Dimensiunile comprimatului filmat - lungime 18,9 - 19,4 mm, lățime 8,9-9,3 mm, grosime: 6,3 - 7,3 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru ameliorarea temporară a durerii ușoare până la moderate, asociată cu migrenă, cefalee, dureri dorsale, dismenoree, dureri dentare, dureri reumatice și musculare, dureri în formele ușoare de artrită, simptome de răceală și gripă, durere faringiană și febră. Acest medicament este adecvat, în special, pentru durere care necesită o analgezie mai puternică decât ibuprofenul sau paracetamolul administrate în monoterapie.

Inflanor Plus este indicat administrării la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Numai pentru administrare de scurtă durată.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.4).

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

Adulți: Se administrează câte un comprimat de maxim trei ori pe zi. Intervalul dintre dozări trebuie să fie de cel puțin șase ore.

Dacă administrarea dozei de un comprimat nu controlează simptomele, pot fi administrate cel mult două comprimate de maxim trei ori pe zi. Din cauza prezenței paracetamolului, doza de 2 comprimate este indicată numai la pacienții cu greutatea corporală peste 60 kg. Intervalul dintre dozări trebuie să fie de cel puțin 6 ore.

Doza maximă zilnică este de 6 comprimate (1200 mg ibuprofen, 3000 mg paracetamol) și nu trebuie depășită într-un interval de 24 de ore.

Vârstnici

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

Persoanele vârstnice prezintă un risc crescut de consecințe grave ale reacțiilor adverse. Dacă se consideră necesară administrarea unui AINS, trebuie administrată doza minimă eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp posibilă. Pacientul trebuie monitorizat periodic pentru hemoragie gastro-intestinală în timpul tratamentului cu AINS.

Insuficiență renală/hepatică

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală/hepatică ușoară până la moderată. Doza trebuie stabilită individual și trebuie menținută doza minimă eficientă. Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală/hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți:

Nu se recomandă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Administrare orală.

Inflanor Plus trebuie administrat cu un pahar cu apă.

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Paracetamol

Riscul de supradozaj cu paracetamol este mai mare la pacienții cu afectare hepatică indusă de alcool fără simptome de ciroză. Pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze concomitent orice alte medicamente care conțin paracetamol (vezi pct. 4.3 și 4.5). Trebuie consultat imediat medicul în caz de supradozaj,

chiar dacă pacientul se simte bine, din cauza riscului de leziuni hepatice grave întârziate (vezi pct. 4.9).

Ibuprofen

Reacțiile adverse pot fi reduse utilizând cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare de mai jos) și prin administrarea dozei de medicament împreună cu alimente (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

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

Este necesară prudență la pacienții cu anumite afecțiuni:

Afecțiuni respiratorii

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

LES și boala mixtă a țesutului conjunctiv

La pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și boală mixtă a țesutului conjunctiv, poate exista un risc crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8).

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată se recomandă monitorizare adecvată și consiliere medicală deoarece s-au raportat retenție lichidiană și edem asociate cu tratamentul cu AINS.

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg/zi) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În ansamblu, studiile epidemiologice nu sugerează că dozele mici de ibuprofen (de exemplu ≤ 1200 mg pe zi) sunt asociate cu un risc crescut de infarct miocardic.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasa NYHA II-III), boală cardiacă ischemică stabilită, boală arterială periferică și/sau boli cerebrovasculare trebuie tratate cu ibuprofen numai după evaluarea atentă și dozele mari (2400 mg pe zi) trebuie evitate.

Trebuie avută în vedere evaluarea atentă la începerea 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/zi).

Afectare cardiovasculară, renală și hepatică

Administrarea de AINS poate provoca o reducere în formarea prostaglandinelor, dependentă de doză, și poate precipita insuficiența renală. Pacienții cu cel mai mare risc de apariție a acestei reacții sunt cei cu funcție renală afectată, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei cărora li se administrează diuretice și vârstnicii. La acești pacienți trebuie monitorizată funcția renală. Tratamentul trebuie întrerupt la acei pacienți la care apare insuficiența renală severă (vezi pct. 4.3).

Se recomandă reducerea dozelor la pacienții la care apar semne de afectare a funcției hepatice. Tratamentul trebuie întrerupt la acei pacienți la care apare insuficiența renală severă (vezi pct. 4.3).

Efecte gastrointestinale

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

Sângerări gastrointestinale (GI), ulcerații și perforații, care pot fi letale, au fost raportate la toate AINS în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente GI grave.

Riscul de sângerare GI, ulceratie sau perforatie crește odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă este complicat cu hemoragie sau perforatie (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. Pentru acești pacienți, precum și pentru pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care au probabilitatea de a crește riscul gastrointestinal trebuie luată în considerare terapia combinată cu medicamente gastroprotectoare (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate GI, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragiile GI), în special în etapele inițiale ale tratamentului.

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

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

Reacții grave pe piele

Reacții cutanate grave, unele cu potențial letal, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă un risc maxim de apariție a acestor reacții mai ales la începutul terapiei, debutul acestora fiind, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Pustuloza exantematică acută generalizată (PEGA) a fost raportată în legătură cu medicamentele care conțin ibuprofen. Utilizarea acestui medicament trebuie întreruptă la prima apariție a erupției cutanate, leziunilor mucoasei sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Fertilitatea feminină afectată

Vezi pct. 4.6.

Mascarea simptomelor infecțiilor concomitente

Inflanor Plus poate masca simptomele de infecție, ceea ce poate duce la întârzierea inițierii tratamentului adecvat și, prin urmare, la agravarea infecției. Acest lucru a fost observat în pneumonia bacteriană dobândită în comunitate și în complicațiile bacteriene ale varicelei. Atunci când Inflanor Plus este administrat pentru febră sau pentru ameliorarea durerii în legătură cu infecția, se recomandă monitorizarea infecției. În mediul extraspitalicesc, pacientul trebuie să consulte un medic dacă simptomele persistă sau se agravează.

Acest medicament conține sodiu

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 este contraindicat în asociere cu:

- alte medicamente care conțin paracetamol - risc crescut de apariție a reacțiilor adverse grave (vezi pct. 4.3).
- acidul acetilsalicilic, cu excepția cazului în care acidul acetilsalicilic în doză mică (nu mai mult de 75 mg/zi) a fost prescris de un medic, deoarece aceasta poate crește riscul de reacții

adverse grave (vezi pct 4.3 și 4.4). Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba în mod competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doze mici asupra agregării plachetare atunci când sunt administrate simultan. Deși există incertitudini cu privire la extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea periodică și îndelungată a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Este puțin probabil să apară un efect relevant clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 5.1).

- alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2, deoarece aceștia pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.3).

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție din cauza prezenței paracetamolului în asociere cu:

Cloramfenicol

Concentrație plasmatică crescută a cloramfenicolului.

Colestiramină

Viteza de absorbție a paracetamolului este redusă de colestiramină. Prin urmare, colestiramina nu trebuie administrată în decurs de o oră dacă este necesară analgezia maximă.

Metoclopramidă și domperidonă

Absorbția de paracetamol este crescută de metoclopramidă și domperidonă. Cu toate acestea, nu este necesar ca administrarea concomitentă să fie evitată.

Warfarină

Efectul anticoagulant al warfarinei și al altor cumarine poate fi potențat prin utilizarea regulată pe termen lung a paracetamolului, cu un risc mărit de sângerare; dozele ocazionale nu au efect semnificativ.

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție din cauza prezenței ibuprofenului în asociere cu:

Anticoagulante

AINS pot crește efectul anticoagulantelor, adică warfarină (vezi pct. 4.4).

Medicamente antihipertensive (inhibitori ai ECA și antagoniști ai angiotensinei II) și diuretice

AINS pot reduce efectele acestor medicamente. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă a unui inhibitor ACE sau a unui antagonist al angiotensinei II și a inhibitorilor de ciclooxigenază poate duce la afectarea suplimentară a funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Aceste interacțiuni trebuie luate în considerare la pacienții cărora li se administrează un AINS concomitent cu inhibitori ECA sau antagoniști ai angiotensinei II. Prin urmare, combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și, ulterior, periodic. Diureticele pot crește riscul de nefrotoxicitate a AINS.

Antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)

Risc crescut de hemoragii gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Glicozide cardiace

AINS poate exacerba insuficiența cardiacă, reduce rata filtrării glomerulare și crește concentrațiile plasmatică ale glicozidelor.

Ciclosporina

Risc crescut de nefrotoxicitate.

Corticosteroizi

Risc crescut de ulcerări sau sângerări gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Litiu

Scăderea eliminării de litiu.

Metotrexat

Scăderea eliminării metotrexatului.

Mifepristonă

AINS nu trebuie utilizat timp de 8-12 zile după administrarea mifepristonei, deoarece AINS poate reduce efectul mifepristonei.

Antibiotice chinolone

Datele obținute provenite din studiile efectuate la animale indică faptul că AINS pot crește riscul convulsiilor asociate cu antibiotice chinolone. Pacienții cărora li se administrează AINS și chinolone pot avea un risc crescut de apariție a convulsiilor.

Tacrolimus

Posibil risc crescut de nefrotoxicitate dacă AINS sunt administrate în asociere cu tacrolimus.

Zidovudină

Riscul crescut de toxicitate hematologică dacă AINS se administrează în asociere cu zidovudină. Există dovezi ale unui risc crescut de hemartroză și hematom la pacienții cu hemofilie HIV (+) cărora li se administrează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii referitoare la administrarea acestui medicament la femei în timpul sarcinii.

Paracetamol

O număr mare de date la femeile gravide nu indică nici toxicitate malformativă, nici fetoneonatală. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol in utero arată rezultate neconcludente.

Ibuprofen

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate avea un efect advers asupra sarcinii și/sau dezvoltării embrio-fetale. Datele obținute din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort, malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1%, până la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine s-a dovedit a avea ca rezultat avort pre și postimplantare și letalitate embrio-fetală. În plus, s-au raportat incidențe crescute ale diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză.

În timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, ibuprofenul nu trebuie administrat decât dacă este necesar. Dacă ibuprofenul este utilizat de către o femeie care intenționează să rămână gravidă sau în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, trebuie administrată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cea mai scurtă posibil.

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

- toxicitate cardiopulmonară (închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);

- disfuncție renală, care poate evolua până la insuficiență renală cu oligohidramnios;

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

- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la administrarea de doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine, care duc la întârzierea sau prelungirea travaliului.

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

Alăptarea

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

Paracetamolul este excretat în laptele uman dar nu în cantități semnificative clinic. Datele disponibile publicate nu contraindică alăptarea.

Prin urmare, nu este necesară întreruperea alăptării în cazul tratamentului pe termen scurt cu dozele recomandate din acest medicament.

Fertilitatea

Sunt disponibile dovezi limitate că medicamentele care inhibă ciclo-oxigenaza/sinteza de prostaglandine pot afecta fertilitatea feminină printr-un efect asupra ovulației și nu sunt recomandate la femeile care încearcă să rămână gravide. Acesta este reversibil la încetarea tratamentului. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau cărora li se efectuează investigații pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

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

Dupa administrarea de AINS pot să apară reacții adverse cum sunt amețelă, somnolență, oboseală și tulburări vizuale. Dacă prezintă aceste reacții adverse, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studiile clinice cu acest medicament nu au indicat alte reacții adverse decât cele pentru ibuprofen sau paracetamol administrate separat.

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

Reacțiile adverse care au fost asociate cu ibuprofen în monoterapie sau paracetamol în monoterapie sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme, organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Tulburări hematopoietice ¹ .

Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate, cum sunt reacții alergice nespecifice și anafilaxie. Reacții severe de hipersensibilitate ² .
Tulburări psihice	Foarte rare	Confuzie, depresie și halucinații.
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee și amețeală.
	Foarte rare	Parestezie, nevrită optică și somnolență. Meningită aseptică ³ .
Tulburări de vedere	Foarte rare	Tulburări vizuale.
Tulburări auditive și vestibulare	Foarte rare	Tinitus și vertij.
Tulburări vasculare	Foarte rare	Edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă au fost raportate după administrarea de AINS ⁴ .
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Reactivitate respiratorie incluzând: astm bronșic, exacerbarea astmului bronșic, bronhospasm și dispnee.
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață, disconfort gastric și vărsături.
	Mai puțin frecvente	Flatulență și constipație. Ulcer peptic, perforație sau hemoragie gastrointestinală, manifestate prin melenă, hematemeză ⁵ . Stomatita ulcerativă, exacerbarea colitei ulcerative și boala Crohn după administrare (vezi pct. 4.4). Mai puțin frecvent gastrită și pancreatită.
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Funcție hepatică anormală, hepatită și icter ⁶ .
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Hiperhidroză.
	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate tranzitorii de diferite tipuri, inclusiv prurit și urticarie. Angioedem și edem la nivelul feței.
	Foarte rare	Purpură și fotosensibilitate. Dermatită exfoliativă. Reacții buloase pe piele inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.
	Cu frecvență necunoscută	Reacție indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA).
Tulburări renale și urinare	Foarte rare	Nefrotoxicitate manifestată în diferite forme inclusiv nefrită interstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută și cronică.
Tulburări generale și afecțiuni la locul de administrare	Foarte rare	Fatigabilitate și stare de rău general.
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea concentrațiilor serice ale alaninaminotransferazei, creșterea concentrațiilor serice ale gama-glutamil aminotransferazei, rezultate anormale ale testelor funcției hepatice. Creșterea concentrațiilor creatininei serice, creșterea concentrațiilor ureei serice.
	Mai puțin frecvente	Creșterea concentrațiilor serice ale aspartat aminotransferazei, creșterea concentrațiilor serice ale fosfatazei alcaline, scăderea hemoglobinei și

	creșterea numărului trombocitelor.
--	------------------------------------

- 1 Exemplele includ agranulocitoză, anemie, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, neutropenie, pancitopenie și trombocitopenie.
Primele semne sunt febră, durere în gât, ulceratii bucale superficiale, simptome asemănătoare gripei, epuizare severă, sângerare și vânătăi inexplicabile și epistaxis.
- 2 **Simptomele pot include:** umflarea feței, a limbii și a gâtului, dispnee, tahicardie, hipotensiune arterială (anafilaxie, angioedem sau șoc sever).
- 3 Au fost observate cazuri unice la pacienții cu afecțiuni autoimune existente (cum sunt lupus eritematos sistemic sau boală mixtă a țesutului conjunctiv) **cu simptome cum sunt:** înțepenirea gâtului, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare (vezi pct. 4.4).
- 4 Datele din studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului în special în doze mari (2 400 mg/zi) poate fi asociată cu un risc mic crescut de evenimente tromboembolice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).
- 5 Uneori letale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).
- 6 În caz de supradozaj, paracetamolul poate provoca insuficiență hepatică, necroză hepatică și leziuni hepatice (vezi pct. 4.9).

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 Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Paracetamol

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

- Tratament de lungă durată cu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care produc inducția enzimelor hepatice.
- Consumă regulat alcool în exces față de cantitățile recomandate.
- Probabilitate de depleție de glutation, de exemplu în tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție cu HIV, înfometare, cașexie.

Simptome

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

Măsuri terapeutice

Tratamentul imediat este esențial în managementul supradozajului cu paracetamol. În pofida absenței unor simptome incipiente semnificative, pacienții trebuie trimiși de urgență la spital pentru asistență

medicală de urgență. Simptomele pot fi limitate la greață sau vărsături și este posibil să nu reflecte severitatea supradozajului sau riscul de afectare a organelor. Măsurile terapeutice trebuie efectuate în conformitate cu ghidurile în vigoare.

Tratamentul cu cărbune activat trebuie luat în considerare în interval de o oră de la administrarea supradozei. Concentrația plasmatică a paracetamolului trebuie măsurată la 4 ore sau mai târziu după ingestie (valorile concentrațiilor măsurate mai devreme nu prezintă relevanță).

Tratamentul cu N-acetilcisteină poate fi utilizat în interval de până la 24 de ore de la ingestia de paracetamol; însă efectul protector maxim este obținut în interval de până la 8 ore de la ingestie. Eficacitatea antidotului scade major după acest interval.

Dacă este necesar, pacientului trebuie să i se administreze N-acetilcisteină pe cale intravenoasă, în conformitate cu schemele de dozare stabilite. Dacă emeza nu reprezintă o problemă, metionina administrată oral poate fi o alternativă adecvată pentru regiunile izolate, în afara spitalului.

Pacienții care prezintă o disfuncție hepatică gravă mai mult de 24 de ore de la ingestie, trebuie să fie evaluați de un medic specialist în toxicologie și să fie tratați în conformitate cu ghidurile în vigoare.

Ibuprofen

La copii, ingerarea de peste 400 mg/kg ibuprofen poate determina apariția reacțiilor adverse. La adulți, apariția reacțiilor adverse dependent de doză este mai puțin clară.

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

Simptome

La majoritatea pacienților care au ingerat doze de AINS semnificative din punct de vedere clinic, vor prezenta doar greață, vărsături, dureri epigastrice, sau mai rar diaree. De asemenea, este posibil să apară tinitus, cefalee și hemoragii gastro-intestinale. În cazurile de intoxicație severă, toxicitatea apare în special la nivelul sistemului nervos central manifestându-se ca somnolență, ocazional stare de excitație și dezorientare sau comă. Ocazional, pacienții dezvoltă convulsii. În cazuri grave poate apărea acidoză metabolică, iar timpul de protrombină/INR poate fi prelungit, probabil din cauza interferențelor cu activitatea factorilor de coagulare circulanți. Pot apărea insuficiență renală acută și afectare hepatică în cazul deshidratării concomitente. Exacerbarea astmului bronșic este posibilă la pacienți cu astm bronșic.

Măsuri terapeutice

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv și să includă menținerea liberă a căilor respiratorii și monitorizarea semnelor cardiace și vitale până la stabilizare. Trebuie luată în considerare administrarea orală a cărbunelui activat sau lavajul gastric dacă pacientul se prezintă în decurs de 1 oră de la ingerarea unei cantități potențial toxice. Dacă sunt frecvente sau prelungite, convulsiile trebuie tratate cu diazepam sau lorazepam administrate intravenos. Pentru astmul bronșic se vor administra bronhodilatatoare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice; Alte analgezice și antipiretice.
Codul ATC: N02BE51

Mecanism de acțiune

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

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

Datele clinice experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Într-unul din studii, atunci când o singură doză de ibuprofen 400 mg a fost administrată cu 8 ore înainte de sau la 30 de minute după administrarea de acid acetilsalicilic (81 mg) într-o formă farmaceutică cu eliberare imediată, a apărut o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau a agregării plachetare. Deși există incertitudini cu privire la extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată, pe termen lung, a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic în doze mici. Nu este considerat a fi probabil niciun efect relevant din punct de vedere clinic pentru utilizarea ocazională a ibuprofenului (vezi pct. 4.5).

Mecanismul de acțiune al paracetamolului nu este încă definit complet; cu toate acestea există dovezi suficiente pentru a putea susține ipoteza unui efect antinociceptiv la nivelul sistemului nervos central. Diverse studii biochimice indică inhibarea activității centrale a COX-2. Paracetamolul poate stimula, de asemenea, calea descendentă a 5-hidroxitriptaminei (serotonină) care inhibă transmiterea semnalului nociceptiv în măduva spinării. Studiile au arătat că paracetamolul este un inhibitor slab al izoenzimelor COX-1 și COX-2 periferice.

Siguranță și eficacitate clinică

Eficacitatea clinică a ibuprofenului și a paracetamolului a fost demonstrată în durerea asociată cu durerile de cap, durerile de dinți și dismenoree, și febră; în plus, eficacitatea a fost demonstrată la pacienții cu durere și febră asociate cu răceală și gripă și în modele de durere, cum ar fi durerea în gât, durerea musculară sau leziuni ale țesuturilor moi și dureri de spate.

Acest medicament este potrivit pentru durerile care nu au fost ameliorate prin administrarea de ibuprofen 400 mg sau paracetamol 1000 mg administrate singure și cu ameliorare mai rapidă decât a ibuprofenului.

Rezumatul studiilor clinice după administrarea a 2 comprimate

Au fost efectuate studii randomizate, dublu-orb, cu această combinație folosind modelul durerii acute al durerii dentare postoperatorii. Studiile arată că:

- Acest medicament are efect analgezic mai mare decât paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$) și ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$).
- Acest medicament are un debut rapid al acțiunii cu „analgezie perceptibilă confirmată” atinsă într-o durată mediană de timp de 18,3 minute. Debutul acțiunii a fost semnificativ mai rapid decât pentru ibuprofen 400 mg (23,8 minute, $p=0,0015$). „Analgezia semnificativă” pentru acest medicament a fost obținută într-o durată mediană de timp de 44,6 minute (doză de 2 comprimate), ceea ce a fost semnificativ mai rapid decât pentru ibuprofen 400 mg (70,5 minute, $p=0,0001$).
- Durata analgeziei a fost semnificativ mai mare pentru acest medicament (9,1 ore) comparativ cu paracetamolul 500 mg (4 ore) sau 1000 mg (5 ore).
- Evaluarea globală a medicației studiate de către subiecți a arătat niveluri ridicate de satisfacție, 93,2% evaluând medicamentul drept „bun”, „foarte bun” sau „excelent” în obținerea analgeziei.

Medicamentul cu combinație fixă a avut rezultate semnificativ mai bune decât paracetamolul 1000 mg ($p < 0,0001$).

Alt studiu randomizat, dublu-orb a fost efectuat folosind acest medicament, în cazul durerii cronice de genunchi. Studiul arată că:

- Medicamentul oferă o ameliorare mai eficientă a durerii decât paracetamolul 1000 mg în tratamentul de scurtă durată ($p < 0,01$) și tratamentul pe termen lung ($p < 0,01$).
- Evaluarea globală a medicamentului de către subiecți a arătat niveluri ridicate de satisfacție, 60,2% evaluând produsul ca fiind „bun” sau „excelent” ca tratament pe termen lung pentru un genunchi dureros. 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. Concentrațiile plasmatice de ibuprofen din acest medicament sunt detectate la 5 minute cu concentrații plasmatice maxime obținute în 1-2 ore după ingestia à-jeun. Când se administrează acest medicament împreună cu alimente, concentrațiile plasmatice de ibuprofen au fost mai scăzute și se ating mai târziu cu o mediană a timpului de 25 de minute, dar gradul total de absorbție a fost echivalent.

Distribuire

Ibuprofenul este legat în proporție mare de proteinele plasmatice. Ibuprofenul difuzează în lichidul sinovial. Într-un număr limitat de studii, ibuprofenul se excretă în laptele uman în concentrații foarte mici.

Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat în ficat rezultând doi metaboliți, care se elimină în principal la nivel renal ca atare sau sub formă conjugată, împreună cu o cantitate ne semnificativă de ibuprofen nemetabolizat.

Eliminare

Excreția la nivel renal este rapidă și completă. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 2 ore.

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

Paracetamol

Absorbție

Paracetamolul este absorbit cu ușurință din tractul gastrointestinal. Concentrațiile plasmatice de paracetamol din acest medicament sunt detectate în 5 minute cu concentrații plasmatice maxime obținute în 0,5-0,67 ore după ingestia à-jeun. Atunci când acest medicament a fost administrat împreună cu alimente, concentrațiile plasmatice de paracetamol au fost mai scăzute și s-au atins mai târziu cu o mediană de timp de 55 de minute, dar gradul total de absorbție a fost echivalent.

Distribuire

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

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat la nivel hepatic.

Un metabolit hidroxilat minor, care este produs de obicei în cantități foarte mici de oxidazele cu funcție mixtă din ficat și detoxifiat prin conjugarea cu glutatationul hepatic, se poate acumula în urma supradozajului de paracetamol și poate provoca leziuni hepatice.

Eliminare

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

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

Biodisponibilitatea și profilurile farmacocinetice ale ibuprofenului și paracetamolului din acest medicament nu sunt alterate când sunt administrate în combinație ca doze unice sau repetate.

Acest medicament este formulat utilizând o tehnologie care permite eliberarea ibuprofenului și paracetamolului simultan, astfel încât substanțele active să producă un efect sinergic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul toxicologic de siguranță al ibuprofenului și paracetamolului a fost stabilit în urma efectuării experimentelor la animale și la oameni din experiența clinică vastă. Nu există date precilinice noi relevante pentru prescriptor, suplimentare datelor deja prezentate în acest RCP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

Film:

Macrogol - copolimer grefat de alcool polivinilic
Talc
Pigment silicat de aluminiu și potasiu/ dioxid de titan (E 555/E 171)
Glicerol monocaprilocatrat
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E 171)
Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere opace de culoare albă din PVC-PDVC/Al.
Mărimea ambalajului: 10, 20 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14534/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022