

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Caffetin DUO 500 mg/200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține paracetamol 500 mg și ibuprofen 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul de scurtă durată al durerii moderate asociate cu durere de cap (alta decât migrena), durere de spate, dureri menstruale, dureri dentare, dureri reumatice și musculare, răceală și gripă, durere în gât și febră. Acest medicament este adecvat în special pentru durerea care necesită analgezie mai puternică decât ibuprofenul sau paracetamolul în monoterapie.

Caffetin DUO este destinat administrării la adulți cu vârstă peste 18 ani.

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 perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

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

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

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

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

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

Vârstnici

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

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

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală este necesară precauție în ceea ce privește doza de ibuprofen. Doza trebuie evaluată individual. Doza trebuie menținută cât mai mică posibil iar funcția renală trebuie monitorizată (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență renală doza de paracetamol trebuie redusă:

Rată de filtrare glomerulară	Doza
10-50 ml/min	500 mg la fiecare 6 ore
< 10 ml/min	500 mg la fiecare 8 ore

Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică este necesară precauție în ceea ce privește doza de ibuprofen.

Doza trebuie evaluată individual și menținută cât mai mică posibil (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică sau sindrom Gilbert doza de paracetamol trebuie redusă sau intervalul între administrări trebuie prelungit.

Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Nu este pentru administrare la copii cu vârstă sub 18 ani.

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Comprimatele trebuie luate cu un pahar cu apă.

Pentru a minimiza reacțiile adverse se recomandă ca pacienții să administreze Caffetin DUO împreună cu alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la ibuprofen, paracetamol sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- La pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, angioedem, astm bronșic, rinită sau urticarie) la acid acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
 - Antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală legate de tratamentul anterior cu AINS.
 - Ulcer peptic activ sau antecedente de ulcer peptic recurent sau hemoragic (diagnostic confirmat pentru două sau mai multe episoade distincte de ulcer sau hemoragie).
 - La pacienții cu tulburări de coagulare.
 - La pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau insuficiență cardiacă severă (clasa IV clasificarea NYHA) (vezi pct. 4.4).

- Utilizarea concomitentă cu alte medicamente care conțin AINS, care includ inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei- 2 (COX-2) și acid acetilsalicilic în doze peste 75 mg pe zi (vezi pct. 4.5).
- Utilizarea concomitentă cu alte medicamente care conțin paracetamol (vezi pct. 4.5).
- În timpul ultimului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul asociat cu supradozajul paracetamolului este mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică de etiologie alcoolică fără simptome de ciroză. În cazul unui supradozaj adresați-vă imediat unui medic chiar dacă pacientul se simte bine deoarece există un risc de leziuni hepatice grave întârziate.

Se recomandă prudență dacă paracetamolul 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, sepsis, malnutriție și alte surse de deficit de glutatation (de exemplu alcoolism cronic), precum și la cei care folosesc doze maxime zilnice de paracetamol. Se recomandă monitorizarea atentă, care include măsurarea 5-oxoprolinei urinare.

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

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente:

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

Persoane vârstnice:

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

Se impune prudență în administrarea la pacienții cu anumite afecțiuni:

- *Tulburări respiratorii:*

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

- *Insuficiență hepatică*

Utilizarea paracetamolului în doze mai mari decât cele recomandate poate duce la hepatotoxicitate și chiar insuficiență hepatică și deces. De asemenea, la pacienții cu insuficiență hepatică sau antecedente de boală hepatică în tratament cu ibuprofen de lungă durată sau paracetamol trebuie monitorizată funcția hepatică periodic deoarece s-a raportat că ibuprofenul are un efect minor și tranzitoriu asupra enzimelor hepatice.

Reacții hepatice severe, care includ icter și cazuri de hepatită letală, deși rare, au fost raportate pentru ibuprofen ca și în cazul altor AINS. Dacă testele hepatice anormale persistă sau se agravează sau dacă apar semne și simptome clinice de boală hepatică în evoluție, sau dacă apar manifestări sistemice (de exemplu, eozinofilie, erupție cutanată trecătoare), opriți administrarea ibuprofenului. S-a raportat că ambele componente active din medicamente cauzează hepatotoxicitate și chiar insuficiență hepatică, în special paracetamol. Datorită hepatotoxicității, evitați consumul de alcool în timpul tratamentului. Pacienții trebuie sfătuiți să nu ia concomitent alte medicamente care conțin paracetamol sau ibuprofen.

- *Insuficiență renală*

Se recomandă prudență în administrarea paracetamolului la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă. Pentru componenta ibuprofen a acestui produs - se recomandă prudență la inițierea tratamentului cu ibuprofen la pacienții cu deshidratare sau insuficiență renală. Cei doi metaboliți majori ai ibuprofenului sunt excretați în principal prin urină și afectarea funcției renale poate duce la acumularea lor. Semnificația acestui lucru este necunoscută. Utilizarea AINS poate duce la deteriorarea funcției renale. Doza trebuie menținută cât mai mică posibil și evaluarea funcției renale trebuie efectuată înaintea inițierii terapiei și apoi periodic.

- *Utilizarea combinată de inhibitori ECA sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină, medicamente antiinflamatoare și diuretice tiazidice*

Utilizarea unui medicament inhibitor al ECA (sau antagonist al receptorilor de angiotensină), a unui antiinflamator (AINS sau inhibitor COX-2) și a unui diuretic tiazidic concomitent crește riscul de insuficiență renală. Aceasta include utilizarea de medicamente cu combinație fixă din mai multe clase de medicamente. Utilizarea concomitentă a acestor medicamente ar trebui să fie însoțită de o monitorizare crescută a creatininei serice, în special la inițierea combinației. Combinația de medicamente din aceste trei clase trebuie utilizată cu prudență, în special la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală preexistentă.

- *Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare:*

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

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

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

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

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

Au fost raportate hemoragie, ulcer sau perforație gastro-intestinală (GI) posibil letale (care se manifestă prin melena sau hematemeză), cu sau fără semne de alarmă sau antecedente de evenimente GI grave la utilizarea tuturor AINS și oricând pe durata tratamentului.

Riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație GI este mai mare la creșterea dozelor de AINS, la pacienți cu antecedente de ulcer gastro-duodenal, în special dacă este complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. La acești pacienți, tratamentul trebuie început cu cea mai mică doză posibilă. Asociați protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) la acești pacienți, precum și la pacienții care necesită tratament concomitent cu doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente cu risc crescut de afecțiuni gastro-intestinale (vezi și pct. 4.5). Pacienții cu istoric de toxicitate GI, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragie GI), mai ales la inițierea tratamentului.

Sunt necesare precauții în cazul pacienților cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulcer sau hemoragie precum corticosteroizi orali, anticoagulante

precum warfarina, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagregante precum acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Dacă apare hemoragia sau ulcerația GI la pacienții cărora li se administrează ibuprofen, tratamentul trebuie întrerupt. AINS trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale în trecut (colită ulcerativă, boală Crohn), întrucât aceste afecțiuni pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8).

- *LES și boala mixtă de țesut conjunctiv:*

La pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și boală mixtă de țesut conjunctiv poate exista un risc crescut de meningită aseptică cu simptome cum ar fi redoare de ceafă, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare (vezi pct. 4.8).

- *Reacții cutanate grave:*

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

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

- *Precauții speciale*

După un tratament pe termen lung (> 3 luni) cu analgezice cu administrare la fiecare două zile sau mai frecvent, durerea de cap se poate dezvolta sau agrava. Cefaleea cauzată de utilizarea excesivă a analgezicelor (MOH – cefaleea prin abuz de medicamente) nu trebuie tratată prin creșterea dozei. În astfel de cazuri, utilizarea analgezicelor trebuie întreruptă în urma unui consult medical.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Acest medicament (la fel ca toate medicamentele care conțin ibuprofen și AINS) este contraindicat în asociere cu:

- Acid acetilsalicilic

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

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

Acest medicament (la fel ca toate medicamentele care conțin paracetamol) trebuie utilizat cu prudență în asociere cu:

- Cloramfenicol: concentrație plasmatică crescută a cloramfenicolului.

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

- Colestiramină: viteza de absorbție a paracetamolului este redusă de colestiramină. Prin urmare, colestiramina nu trebuie administrată timp de o oră dacă este necesară analgezie maximă.
- Metoclopramidă și domperidonă: absorbția paracetamolului este crescută de metoclopramidă și domperidonă. Cu toate acestea, utilizarea concomitentă nu este de evitat.
 - Warfarină: efectul anticoagulant al warfarinei și al altor cumarinice poate crește la utilizarea prelungită și frecventă de paracetamol, cu risc crescut de sângerare; dozele ocazionale nu au efect semnificativ.

Acest medicament (la fel ca toate medicamentele care conțin ibuprofen și AINS) trebuie utilizat cu prudență în asociere cu:

- Anticoagulante: AINS pot mări efectul anticoagulantelor precum warfarina (vezi pct. 4.4).
- Antihipertensive: AINS pot reduce efectele acestor medicamente.
- Antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): Risc crescut de hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).
- Acid acetilsalicilic: Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare în administrare concomitentă. Deși există incertitudini privind extrapolarea acestor date la situația clinică nu poate fi exclusă posibilitatea ca ibuprofen utilizat frecvent pe termen lung să scadă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic în doze mici. Se consideră că ibuprofen utilizat ocazional nu determină efecte clinice semnificative (vezi pct. 5.1)
- Glicozide cardiace: AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, reduce RFG și crește concentrațiile plasmatice ale glicozidelor.
- Ciclosporină: Risc crescut de nefrotoxicitate.
- Corticosteroizi: Risc crescut de ulcer sau hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).
- Diuretice: Diminuarea efectului diureticelor. Diureticele pot crește riscul de nefrotoxicitate al AINS.
- Litiu: Eliminare scăzută a litiului.
- Metotrexat: Eliminare scăzută a metotrexatului.
- Mifepristonă: AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile după administrarea mifepristonei deoarece AINS pot reduce efectul mifepristonei.
- Antibiotice chinolone: Datele provenite din studiile realizate pe animale indică faptul că AINS pot crește riscul convulsiilor asociate cu utilizarea antibioticelor chinolone. Pacienții cărora li se administrează AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de apariție a convulsiilor.
- Tacrolimus: Posibilitatea creșterii riscului de nefrotoxicitate când AINS se administrează concomitent cu tacrolimus.
- Zidovudină: Risc crescut de toxicitate hematologică când AINS se administrează concomitent cu zidovudină. Există dovezi ale unui risc crescut de hemartroză și hematom la pacienții cu hemofilie și infecție HIV (+) cărora li se administrează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există experiență privind utilizarea acestui medicament la femeie pe durata sarcinii.

Au fost raportate anomalii congenitale asociate cu administrarea AINS la om; totuși, acestea au o frecvență scăzută și nu par să respecte un model caracteristic. Având în vedere efectele cunoscute ale AINS asupra dezvoltării sistemului cardiovascular fetal (risc de constricție/ închidere prematură a canalului arterial) este contraindicată utilizarea în ultimul trimestru. Momentul nașterii poate întârzia iar durata travaliului poate fi prelungită, cu o tendință crescută la sângerare atât la mamă cât și la nou-născut (vezi pct. 4.3). Începând cu săptămâna 20 de sarcină utilizarea ibuprofen poate induce oligohidramnios ca efect al disfuncției renale fetale. Aceasta poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și este de obicei reversibilă la întreruperea tratamentului. În plus, au fost raportate cazuri de constricție a canalului arterial după tratament în trimestrul doi de sarcină, majoritatea fiind rezolvate prin oprirea tratamentului. Prin urmare AINS nu trebuie utilizate în primele două trimestre de sarcină sau la naștere cu excepția situației în care beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

Monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și constricția canalului arterial trebuie luate în considerare după expunerea la Caffetin DUO timp de câteva zile începând din săptămâna 20 de sarcină. Administrarea Caffetin DUO trebuie întreruptă dacă se constată oligohidramnios sau constricția canalului arterial.

Studiile epidemiologice privind dezvoltarea neurologică a copiilor expuși la paracetamol in utero arată rezultate neconcludente

Prin urmare, dacă este posibil, utilizarea acestui medicament trebuie evitată în primele șase luni de sarcină fiind contraindicată în ultimele trei luni de sarcină (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

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

Paracetamolul se excretă în laptele uman dar nu într-o cantitate semnificativă clinic. Datele publicate disponibile nu contraindică alăptarea.

Prin urmare, nu este necesară întreruperea alăptării pentru tratament de scurtă durată cu doza recomandată din acest medicament.

Fertilitatea

Utilizarea acestui medicament poate afecta fertilitatea la femeie, prin urmare nu este recomandat la femei care planifică să rămână gravide.

Există unele dovezi că medicamentele care inhibă sinteza ciclo-oxigenazei / prostaglandinelor precum ibuprofen, pot afecta fertilitatea la femeie prin efect asupra ovulației. Acest lucru este reversibil la întreruperea tratamentului.

La femei care nu reușesc să rămână gravide sau sunt investigate pentru infertilitate trebuie să luați în considerare întreruperea tratamentului.

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

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

4.8 Reacții adverse

Studiile clinice cu acest medicament nu au indicat nicio altă reacție adversă, în afară de cele ale ibuprofenului sau paracetamolului administrate în monoterapie.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse provenite din datele privind farmacovigilența, manifestate de pacienții cărora li s-a administrat ibuprofen sau paracetamol în monoterapie pe durată scurtă sau lungă. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatic	Foarte rare	Tulburări ale sistemului hematopoietic (agranulocitoză, anemie, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, neutropenie, pancitopenie și trombocitopenie). ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate cum sunt reacții de hipersensibilitate nespecifice și reacții anafilactice. Reacții de hipersensibilitate grave. 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 Au fost observate cazuri izolate de meningită aseptică la pacienții cu tulburări autoimune existente (precum lupus eritematos sistemic și boală mixtă a țesutului conjunctiv) tratați cu ibuprofen (vezi pct. 4.4).
Tulburări oculare	Foarte rare	Tulburări de vedere.
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte rare	Tinitus și vertij.
Tulburări cardiace	Foarte rare	Insuficiență cardiacă și edem.
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Efecte la nivelul tractului respirator, care includ astm bronșic, astm bronșic agravat, bronhospasm și dispnee.
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață, disconfort abdominal, vărsături.
	Mai puțin frecvente	Flatulență și constipație Ulcer gastro-intestinale, perforație sau sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4). Stomatită ulcerativă, exacerbare a colitei și bolii Crohn după administrarea medicamentului (vezi pct. 4.4). Gastrita și pancreatita au fost raportate mai puțin frecvent.
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Insuficiență hepatică, hepatită sau icter. ³
Afecțiuni ale țesutului cutanat și subcutanat	Mai puțin frecvente	Diferite tipuri de erupții cutanate tranzitorii, care includ prurit și urticarie. Angioedem și umflare a feței.
	Foarte rare	Hiperhidroză, purpură și fotosensibilitate. Dermatită exfoliativă. Reacții buloase, care includ eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză

		epidermică toxică. Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA).
	Cu frecvență necunoscută	Reacție adversă indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS).
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Diferite forme de nefrotoxicitate, care includ nefrită interstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută sau cronică.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte rare	Fatigabilitate și stare generală de rău.
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei, gama glutamiltransferazei, afectarea activității și parametrilor funcției hepatice ca urmare a administrării de paracetamol. Valori serice crescute de creatinină și uree.
	Mai puțin frecvente	Valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline, creatininfosfokinazei, hemoglobină scăzută și număr crescut de trombocite.

Descrierea reacțiilor adverse selectate:

¹ Primele simptome sunt febră, durere în gât, ulcere bucale superficiale, simptome asemănătoare gripei, epuizare severă, sângerare și echimoze inexplicabile, și epistaxis.

² Simptomele pot include: edem al feței, limbii și laringelui, dispneea, tahicardie, hipotensiune arterială (reacție anafilactică, angioedem sau colaps vascular sau șoc care pune viața în pericol).

³ În cazul supradozajului cu paracetamol, pot apărea insuficiență hepatică acută, insuficiență hepatică, necroză hepatică și afectare hepatică (vezi pct. 4.9).

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Paracetamol

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

a) Este în tratament de lungă durată cu carbamazepină, fenobarbitonă, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care induc modificarea valorilor enzimelor hepatice.

b) Consumă în mod regulat alcool în cantități care depășesc recomandările.

c) Este probabil să prezinte depleție de glutatation, de exemplu, tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție HIV, inaniție, cașexie.

Simptomele de supradozaj

Simptomele supradozajului cu paracetamol în primele 24 ore includ paloare, greață, vărsături, anorexie și durere abdominală. Afectarea hepatică poate deveni manifestă în următoarele 12 - 48 ore după ingestie, pe măsură ce testele funcției hepatice devin anormale. Pot apărea anomalii ale metabolizării glucozei și acidoză metabolică. În caz de intoxicație severă insuficiența hepatică poate evolua spre encefalopatie, hemoragie, hipoglicemie, edem cerebral și deces. Insuficiența renală acută cu necroză tubulară acută (diagnostic susținut în prezența durerii lombare, hematuriei și proteinuriei) poate apărea chiar și în absența afectării renale. S-au raportat aritmii cardiace și pancreatită.

Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

Tratamentul imediat este esențial în gestionarea supradozajului cu paracetamol. Chiar și în absența unor simptome incipiente semnificative pacienții trebuie trimiși de urgență la spital pentru asistență medicală de urgență. Simptomele se pot limita la greață sau vărsături și pot să nu reflecte severitatea supradozajului sau riscul afectării de organ. Abordarea terapeutică trebuie efectuată în conformitate cu recomandările din ghidurile de tratament specific în supradozajul cu paracetamol.

Tratamentul cu cărbune activat trebuie avut în vedere dacă din momentul supradozajului a trecut mai puțin de 1 oră. Concentrația plasmatică a paracetamolului trebuie măsurată la 4 ore după ingestie sau mai târziu (determinările efectuate mai devreme nu sunt de luat în considerare).

Tratamentul cu N-acetilcisteină poate fi utilizat în intervalul de 24 ore după ingestia de paracetamol; cu toate acestea efectul protector maxim apare în intervalul de 8 ore după ingestia de paracetamol. Eficacitatea antidotului scade brusc după aceea.

Dacă este necesar pacientului trebuie să i se administreze N-acetilcisteină pe cale intravenoasă, conform schemei de administrare stabilite. Dacă vărsăturile nu reprezintă o problemă, metionina pe cale orală poate reprezenta o alternativă adecvată în zone îndepărtate, aflate la distanță de spital.

La pacienți care prezintă afectare renală gravă la 24 ore post ingestie trebuie aplicat managementul de caz în conformitate cu recomandările din ghidurile de practică curente.

Ibuprofen

Simptomele de supradozaj

Majoritatea pacienților care au ingerat AINS în cantități semnificative clinic vor prezenta nu mai mult decât greață, vărsături, durere epigastrică sau mult mai rar diaree. Tinitus, cefaleea și hemoragia gastro-intestinală sunt de asemenea posibile. În cazul intoxicațiilor mai grave se observă efecte toxice asupra sistemului nervos central, manifestate ca somnolență, ocazional excitație și dezorientare, sau comă. Uneori pacienții prezintă convulsii. În intoxicațiile grave poate apărea acidoza metabolică iar timpul de protrombină (TP) / raportul INR este prelungit, probabil din cauza efectului asupra activității factorilor de coagulare. Poate apărea insuficiența renală acută și afectarea hepatică dacă există concomitent o stare de deshidratare. La astmatici este posibilă exacerbarea astmului bronșic.

Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte analgezice și antipiretice; Paracetamol, combinații cu excepția psiholepticilor. Codul ATC: N02BE51

Efectele farmacologice ale ibuprofenului și paracetamolului sunt diferite ca loc și mod de acțiune. Aceste modalități de acțiune complementare sunt, de asemenea, sinergice, ceea ce înseamnă că medicamentul are proprietăți antinociceptive și antipiretice mai puternice decât componentele active folosite singure.

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

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

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

Eficacitatea clinică a ibuprofenului și paracetamolului a fost demonstrată în durerea asociată cu cefaleea, durerea dentară, dismenore și febră; mai mult, eficacitatea a fost evidențiată la pacienți cu durere și febră asociată cu răceală și gripă și pe modelele de durere pentru durerea faringiană, durerea musculară sau afectarea țesuturilor moi și dorsalgie.

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

Eficacitate clinică

Rezumatul datelor clinice după administrarea a 2 comprimate

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

- Medicamentul asigură ameliorarea mai eficace a durerii decât paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$) și ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$), ameliorare semnificativă clinic și statistic.

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

- Durata analgeziei a fost semnificativ mai lungă pentru acest medicament (9,1 ore) comparativ cu paracetamol 500 mg (4 ore) sau 1000 mg (5 ore).

Un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat, a fost desfășurat cu acest medicament pentru a trata durerea cronică de genunchi. Studiul a arătat că:

- Medicamentul oferă o ameliorare mai eficace a durerii decât paracetamol 1000 mg, în tratament de scurtă durată ($p < 0,0001$) și în tratament de lungă durată ($p < 0,01$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ibuprofen

Absorbție

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

Distribuție

Ibuprofenul se leagă majoritar de proteinele plasmatică. Ibuprofenul difuzează în lichidul sinovial.

Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat hepatic sub forma a doi metaboliți principali care sunt excretați pe cale renală majoritar nemodificați, sau sub formă de conjugați majori alături de o cantitate neglijabilă de ibuprofen nemodificat.

Eliminare

Excreția renală este atât rapidă cât și completă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore. Într-un număr limitat de studii, ibuprofenul apare în laptele matern în concentrații foarte mici.

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

Paracetamol

Absorbție

Paracetamolul este absorbit ușor din tractul gastro-intestinal.

Distribuție

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

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat hepatic.

Un metabolit hidroxilat minor, de obicei produs hepatic în cantități foarte mici de oxidazele cu funcție mixtă și detoxificat prin conjugarea cu glutationul hepatic, se poate acumula ca urmare a supradozajului cu paracetamol și poate cauza afectare hepatică.

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

Eliminare

Paracetamolul se excretă în urină în principal sub formă de conjugați de glucuronidă și sulfat, și aproximativ 10% sub formă de conjugați de glutation. Mai puțin de 5% se excretă sub formă de paracetamol nemodificat. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 3 ore.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Amidon de porumb

Povidonă K-30 (E1201)

Croscarmeloză sodică (E468)

Celuloză microcristalină (E460)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Glicerol dibehenat (E471)

Film de acoperire al comprimatului

Alb Opadry

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Talc

Dioxid de titan (E171)

Glicerol monocaprilocat, tip I

Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere în:

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

sau

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

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

Este posibil ca nu mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Alkaloid – INT d.o.o.,
Šlandrova ulica 4, 1231 Ljubljana – Črnuče,
Slovenia
Tel.: + 386 1 300 42 90
Fax: + 386 1 300 42 91
email: info@alkaloid.si

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15203/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023