

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BIOFEN EXTRA 400 mg/325 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 400 mg ibuprofen și 325 mg paracetamol.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate oblongi, de culoare albă cu lungimea de 19,1 mm, lățimea 8,6 mm și grosimea 6,7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BIOFEN EXTRA 400 mg/325 mg este indicat adulților pentru:

– ameliorarea durerilor de intensitate ușoară până la moderat severă: osteo-articulare (contuzii, fracturi, luxații, entorse) inclusiv reumatismale (osteoartroze, osteocondroze, spondiloze, artrite reumatoide), mialgii, miozite, fibromialgii, lombalgii, cefalee, inclusiv cefalee de tip migrenă, dureri dentare, faringite, dismenoree;

– tratamentul simptomatic al febrei și al răcelii și gripei.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru administrarea orală și pentru o perioadă scurtă de timp.

Se recomandă utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor.

Pacienții trebuie să se adreseze medicului dacă simptomele nu se ameliorează sau se agravează mai mult de 3 zile.

Adulți

Doza recomandată este de 1 comprimat filmat de 1-3 ori pe zi, administrat la intervale de minim 6 ore. Doza maximă de Biofen Extra 400 mg/325 mg este de 3 comprimate filmate (1200 mg ibuprofen, 975 mg paracetamol) în 24 ore.

Comprimatele filmate se înghit întregi, cu un pahar cu apă, preferabil după masă.

Copii și adolescenți

Nu este indicat copiilor și adolescenților sub 18 ani.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care este prezentă insuficiență renală, insuficiență hepatică sau au antecedente de hemoragii gastrointestinale după administrarea de antiinflamatorii nonsteroidiene; în acest caz, dozele trebuie individualizate.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la paracetamol, ibuprofen, alte AINS sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- pacienților cu alcoolism activ, deoarece ingestia cronică de alcool etilic în cantitate excesivă poate predispute 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, 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 să fie administrat cu alte medicamente care conțin paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, salicilați sau cu alte medicamente anti-inflamatorii, cu excepția cazului în care sunt administrate sub îndrumarea unui medic. (vezi pct 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

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

Au fost raportate reacții hepatice severe, inclusiv icter și cazuri letale de hepatită, dar rare, fie cu ibuprofen sau cu alte AINS. În cazul în care testele hepatice anormale persistă sau se agravează, sau dacă apar semne și simptome de afecțiuni hepatice, sau în cazul în care apar manifestări sistemice (de exemplu, eozinofilie, erupții cutanate tranzitorii, etc), ibuprofenul trebuie întrerupt. Ambele substanțe active au fost raportate a cauza hepatotoxicitate și chiar insuficiență hepatică, mai ales în cazul paracetamolului.

Pacienții care consumă alcool etilic în mod regulat în exces față de cantitățile recomandate, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Insuficiență renală

Paracetamolul poate fi utilizat la pacienții cu boală renală cronică, fără ajustarea dozei. Există un risc minim de toxicitate a paracetamolului la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. Cu toate acestea la pacienții care prezintă deshidratare este necesară prudență în ceea ce privește componenta de ibuprofen a acestui medicament la inițierea tratamentului cu ibuprofen. Cei doi metaboliți principali ai ibuprofenului sunt excretați în principal în urină și modificări ale funcției renale pot duce la acumularea lor. Semnificația acestui fapt este necunoscută. AINS au fost raportate de a provoca nefrotoxicitate sub diferite forme: nefrită interstițială, sindrom nefritic și insuficiență

renală. Insuficiența renală apărută în urma utilizării de ibuprofen este de obicei reversibilă. La pacienții cu insuficiență renală, cardiacă sau insuficiență hepatică, cei care au luat diuretice și inhibitori ai ECA, și la persoanele în vârstă, este necesară prudență, deoarece utilizarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene poate duce la deteriorarea funcției renale. Doza trebuie să fie cât mai scăzută posibil și trebuie monitorizată funcția renală a acestor pacienți.

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

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

Vârstnici

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

Efecte hematologice

Rar, au fost raportate discrazii sanguine. Pacienții tratați pe termen lung cu ibuprofen trebuie să aibă o monitorizare hematologică periodică.

Defecte de coagulare

Similar altor AINS, ibuprofenul poate inhiba agregarea plachetară. A fost demonstrat faptul că ibuprofenul prelungeste timpul de sângerare (dar în limitele normale) în cazul pacienților sănătoși. Deoarece efectul de sângerare prelungită poate fi exagerat la pacienții care au ca substrat defecte hemostatice, medicamentele care conțin ibuprofen trebuie utilizate cu precauție la persoanele cu defecte de coagulare intrinseci și cei care urmează o terapie anti-coagulantă.

Evenimente gastro-intestinale

Au fost întâlnite ulcere superioare gastro-intestinale, hemoragii abundente sau perforații la tratamentul 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 experimenta dispepsie, arsuri la stomac, 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.

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

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

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

Evenimente cardiovasculare trombotice

Studiile observaționale au arătat că AINS neselective, cum este ibuprofenul, pot fi asociate cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare grave, incluzând infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral, care pot crește cu doza sau durata de utilizare. Riscurile sunt descrise ca minime la dozele zilnice maxime care includ ibuprofen la 1200 mg, doza maximă recomandată în cazul acestui medicament.

(Raportul Agenției Europene pentru Medicamente concluzionează pozitiv balanța beneficiu-risc pentru AINS non-selective, octombrie 2006)

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

Insuficiență cardiacă

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

Reacții cutanate severe

AINS pot determina foarte rar reacții adverse cutanate grave, cum sunt dermatita exfoliativă, necroliză epidermică toxică (NET) și sindromul Stevens-Johnson (SSJ), care pot fi letale și care apar fără avertisment. Aceste evenimente adverse grave sunt idiosincratice și sunt independente de doză sau durata de utilizare. Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de reacții cutanate grave și să se adreseze medicului lor la prima apariție a unei erupții pe piele sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Astm bronșic preexistent

Medicamentele care conțin ibuprofen nu trebuie administrate pacienților cu astm bronșic sensibil la acid acetilsalicilic și trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu astm 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 urmeze un examen oftalmologic.

Meningită aseptică

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

Potențiale interferențe de testare de laborator

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

Teste de urină:

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

Mascarea semnelor de infecție

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

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 nu întrerupt brusc atunci când le sunt adăugate schemei de tratament, medicamente care conțin ibuprofen.

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

Conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente 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 luate pentru o perioadă prelungită de timp
- absorbția paracetamolului este crescută de substanțe care cresc evacuarea stomacului, de exemplu, metoclopramid
- absorbția de paracetamol este scăzută de substanțe care scad evacuarea stomacului, de exemplu, propanelina, antidepresive cu proprietăți anticolinergice și narcotice analgezice
- paracetamolul poate crește concentrațiile plasmatice de cloramfenicol
- riscul de toxicitate a paracetamolului poate fi crescut în cazul pacienților cărora li se administrează alte medicamente cu potențial hepatotoxic sau medicamente care induc enzimele hepatice microzomale, cum sunt alcoolul etilic și medicamentele anticonvulsivante
- poate fi afectată excreția paracetamolului și modificarea concentrațiilor plasmatice atunci când se administrează cu probenecid
- colestiramina reduce absorbția paracetamolului în cazul în care este administrată în termen de o oră după paracetamol.
- a fost raportată hepatotoxicitate severă la doze terapeutice sau supradozări moderate de paracetamol în cazul pacienților tratați doar cu izoniazidă sau cu alte medicamente pentru tuberculoză.
- a apărut hepatotoxicitate severă după utilizarea paracetamolului în cazul unui pacient care utiliza zidovudină și cotrimoxazol.

Au fost observate următoarele interacțiuni ale ibuprofenului cu alte medicamente:

- anticoagulante, inclusiv warfarina – ibuprofenul intervine în stabilitatea INR-ului și poate crește riscul de sângerare severă și hemoragie, uneori letale, mai ales la nivelul tractului gastro-intestinal. Ibuprofen trebuie utilizat în cazul pacienților care utilizează warfarina numai dacă este absolut necesar și trebuie să fie monitorizați cu atenție.
 - ibuprofen poate reduce clearance-ul renal și crește concentrația plasmatică a litiului
 - ibuprofen poate reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA, beta-blocantelor și diureticelor și poate provoca natriuresis și hiperpotasemie în cazul pacienților aflați sub aceste tratamente
 - ibuprofen reduce clearance-ul metotrexatului
 - ibuprofen poate crește concentrațiile plasmatice ale glicozidelor cardiace
 - ibuprofen poate crește riscul de hemoragie gastro-intestinală în special dacă este luat cu corticosteroizi
 - ibuprofen poate prelungi timpul de sângerare la pacienții tratați cu zidovudină
 - ibuprofen poate, de asemenea, interacționa cu probenecid, medicamente antidiabetice și fenitoină.
 - ibuprofen poate, de asemenea, interacționa cu tacrolimus, ciclosporină, sulfoniluree și chinolone
- Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul acidului acetilsalicilic la doze mici asupra agregării plachetare atunci când acestea sunt dozate concomitent. Cu toate acestea, limitările acestor date și incertitudinile legate de extrapolarea datelor ex vivo la situația clinică, implică faptul că nu pot fi trase concluzii ferme pentru utilizarea regulată a ibuprofenului și niciun efect clinic relevant este considerat a fi mai probabil pentru utilizarea ocazională a ibuprofenului (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 a convulsiilor
- cloramfenicol, un antibiotic folosit pentru tratarea infecțiilor urechii și a 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 alte afecțiuni ale inimii
- diuretice, numite și medicamente pentru eliminarea apei
- litiu, un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie
- metotrexat, un medicament utilizat pentru tratarea artritei și unele tipuri de cancer
- corticosteroizi, cum sunt prednison, cortizon

Medicamentele de mai sus pot fi influențate de acest medicament sau pot afecta cât de bine funcționează acest medicament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date de utilizare a acestui medicament la om în timpul sarcinii. Au fost raportate anomalii congenitale la oameni, în asociere cu administrarea AINS, deși lipsesc dovezi ale efectelor adverse în timpul sarcinii în urma tratamentului cu paracetamol.

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 folosit în timpul primelor 6 luni de sarcină decât dacă beneficiile potențiale pentru pacient depășesc riscul posibil pentru făt și este contraindicat în ultimele trei luni de sarcină (vezi pct 4.3).

Alăptarea

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

Ibuprofen 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, pentru tratamentul pe termen scurt cu doza recomandată a acestui medicament.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Studiile clinice cu combinația **ibuprofen/paracetamol** nu au indicat alte efecte nedorite, altele decât cele ale paracetamolului sau ibuprofenului.

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

1. Foarte frecvente ($\geq 1/10$);
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	Mai puțin frecvente: scăderea hemoglobinei și a hematocritului. Deși nu a fost stabilită o relație de cauzalitate, au fost raportate episoade de sângerare (de exemplu epistaxis, menoragie) în timpul tratamentului cu acest medicament. Foarte rare: au fost raportate tulburări 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
Tulburări cardiace	Frecvente: edem, retenție de lichide; retenția de lichide răspunde în general prompt la întreruperea medicamentului Foarte rare: palpitații; tahicardie; au fost raportate aritmii și alte aritmii cardiace. Au fost raportate edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă în asocieră cu tratamentul cu AINS.
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte rare: vertij

	Frecvente: tinitus (pentru medicamente care conțin ibuprofen)
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente: a apărut ambliopie (vedere încețoșată și/ sau diminuată, scotoame și/ sau modificări ale vederii colorate) dar este de obicei reversibilă, după încetarea tratamentului. Orice pacient cu probleme oculare trebuie să urmeze un examen oftalmologic, care include regiunile vederii centrale
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață, disconfort gastric și vărsături Mai puțin frecvente: flatulență și constipație, ulcer peptic, perforație sau hemoragie gastro-intestinale, cu simptome de melenă, hematemeză, uneori fatale, în special la vârstnici. Au fost raportate stomatită ulceroasă și exacerbarea colitei ulcerative și a bolii Crohn în urma administrării. Mai puțin frecvent au fost observate gastrita și pancreatita.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte rare: fatigabilitate și stare general de rău.
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare: funcționarea anormală a ficatului, hepatită și icter. În 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 crescute ale alaninaminotransferazei, creșterea gama-glutamil și teste funcționale hepatice anormale cu paracetamol. Valori crescute ale creatininei sanguine și ureea sanguină. Mai puțin frecvente: valori crescute ale aspartat aminotransferaza, fosfataza alcalină din sânge și creatina fosfokinazică, hemoglobina a scăzut și numărul de trombocite a crescut Foarte rare: parestezie, nevrită optică și somnolență.
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare: În cazul acidozei metabolice, cauzalitatea este incertă, deoarece mai mult de un medicament a fost ingerat. Cazul de acidoză metabolică a urmat 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

	<p>prezentat, de asemenea, o istorie de convulsii, pe care autorii au raportat-o că ar fi putut contribui la un nivel crescut de lactoză, indicative de acidoză metabolică.</p> <p>Efectele secundare metabolice include hipokaliemie. Au fost raportate efecte secundare metabolice, inclusiv acidoză metabolică în urma unei supradoze masive de acetaminofen.</p> <p>Mai puțin frecvente: ginecomastie, reacție hipoglicemică</p>
Tulburări ale sistemului nervos	<p>Frecvente: amețeli, cefalee, nervozitate</p> <p>Mai puțin frecvente: depresie, insomnie, confuzie, labilitate emoțională, somnolență, meningită aseptică cu febră și comă</p> <p>Rare: parestezii, halucinații, tulburări ale viselor</p> <p>Foarte rare: parestezie, stimulare paradoxală, nevrită optică, somnolență, deficiențe psihomotorii, efecte extrapiramidale, tremor și convulsii.</p>
Tulburări renale și ale căilor urinare	<p>Mai puțin frecvente: retenție urinară</p> <p>Foarte rare: Nefrotoxicitate în diverse forme, inclusiv nefrită interstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută și cronică.</p> <p>Efecte adverse renale sunt cel mai adesea observate după supradozaj, după abuzul cronic (adesea cu mai multe analgezice), sau în asociere cu hepatotoxicitatea cauzată de paracetamol.</p> <p>Necroza tubulară acută apare de obicei în legătură cu insuficiența hepatică, dar a fost observată ca o constatare izolată, în cazuri rare.</p> <p>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, consumul pe termen lung de paracetamol poate crește în mod semnificativ riscul de boală renală în stadiu terminal, în special la pacienții care au luat mai mult de 1000 de mg pe zi.</p>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<p>Mai puțin frecvente: îngroșarea secrețiilor tractului respirator</p> <p>Foarte rare: reactivitate respiratorie, inclusiv: astm bronșic, exacerbarea 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. Dermatoze exfoliative. Reacții</p>

	buloase, inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens Johnson și necroliză epidermică toxică.
--	--

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
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Paracetamol:

Pot să apară afectare hepatică și chiar insuficiență hepatică în caz de supradozaj cu paracetamol. Simptomele de supradozaj cu paracetamol în primele 24 de ore sunt paloare, greață, vărsături, anorexie și dureri abdominale. Afectarea hepatică poate deveni evidentă la 12-48 ore de la ingestie. Pot să apară anomalii ale metabolismului glucozei și acidoză metabolică. În intoxicații grave, insuficiența hepatică poate evolua la encefalopatie, comă și moarte. Se poate dezvolta insuficiență renală acută cu necroză tubulară acută, în lipsa unor leziuni hepatice severe. Au fost raportate aritmii cardiace. Leziuni 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 vomă, amețeală, convulsii și rar, pierderea cunoștinței. Caracteristici clinice de supradozaj cu ibuprofen care pot rezulta sunt depresia sistemului nervos central și a sistemului respirator.

Tratament

Paracetamol:

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

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

O doză inițială de 150 mg/ kg de acetilcisteină în 200 ml glucoză 5% se administrează intravenos timp de 15 minute, urmată de o perfuzie intravenoasă de 50 mg/ kg în 500 ml glucoză 5% timp de 4 ore și

apoi la 100 mg/ kg în 1 litru de glucoză 5% timp de 16 ore. Volumul intravenos de lichide trebuie modificat pentru copii.

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

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

Ibuprofen:

În caz de supradozaj acut, stomacul trebuie să fie golit prin vărsături sau lavaj, deși este puțin probabil să fie recuperată o cantitate mică de medicament dacă a trecut mai mult de o oră de la ingestie.

Datorită faptului că medicamentul este acid și se excretă în urină, teoretic este benefic să se administreze alcalinizante și să se inducă diureza. În plus față de măsurile de susținere, utilizarea de cărbune activat oral poate ajuta la reducerea absorbției și reabsorbția comprimatelor filmate de ibuprofen.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Cod ATC: M01AE51- sistemul musculo-scheletic, medicamente antiinflamatoare și antireumatice, non-steroidiene, derivați ai acidului propionic. Combinații ale ibuprofenului.

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 substanță P.

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

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul acidului acetilsalicilic în doze mici asupra agregării plachetare atunci când acestea sunt dozate concomitent. Într-un studiu, atunci când o singură doză de 400 mg de ibuprofen a fost luată în termen de 8 ore înainte sau în decurs de 30 de minute după administrare de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81mg), a avut loc un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării trombocitelor. Cu toate acestea, limitările acestor date și incertitudinile legate de extrapolarea datelor ex vivo la situația clinică implică faptul că nu există concluzii ferme care pot fi făcute pentru utilizarea regulată a ibuprofenului, și nici un efect clinic nu este considerat relevant pentru utilizarea ocazională a ibuprofenului.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Atât paracetamolul, cât și ibuprofenul, sunt rapid absorbite din tractul gastro-intestinal cu concentrație plasmatică maximă care apare la aproximativ 10 până la 60 minute după administrarea orală.

Rata de absorbție atât a paracetamolului, cât și a ibuprofenului din formularea medicamentului este ușor întârziată ca urmare a administrării după masă.

Distributie

Ca pentru orice medicament care conține paracetamol, este distribuit în majoritatea țesuturilor organismului.

Ibuprofenul este legat puternic (90-99%) de proteinele plasmaticе.

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat în ficat și excretat în urină, în principal ca glucuronid 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 glutatіon, cu toate acestea, se poate acumula în caz de supradozaj cu paracetamol și dacă este lăsat netratat are potențialul de a provoca leziuni hepatice severe și chiar ireversibile.

Paracetamolul este metabolizat diferit de nou-născuții prematur, nou-născuți și copii mici în comparație cu adulții, conjugatul sulfat fiind cel mai predominant.

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

Căile metabolice ale paracetamolului și ibuprofenului sunt distincte și nu trebuie să existe interacțiuni medicamentoase în cazul în care metabolizarea unuia afectează metabolizarea celuilalt. Un studiu oficial, utilizând enzime hepatice umane pentru a investiga o astfel de posibilitate nu a reușit să găsească nici o interacțiune potențial medicamentoasă, pe căi metabolice.

Într-un alt studiu, efectul ibuprofenului asupra metabolismului oxidativ al paracetamolului a fost evaluat la voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar. Rezultatele studiului au indicat că ibuprofenul nu a modificat cantitatea de paracetamol ce suferă metabolizare oxidativă, deoarece cantitatea de paracetamol și ai metaboliților săi (glutatіon-, mercapturat-, cistein-, glucuronid- și sulfat-paracetamol) a fost similară atunci când au fost administrați singuri, ca paracetamol, sau prin administrarea concomitentă de ibuprofen (ca o combinație fixă Valcomb). Acest studiu clarifică orice risc hepatic adăugat de metabolitul hepatotoxic, NAPQI, al paracetamolului, dacă se administrează cu ibuprofen.

Eliminare

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

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

Relație farmacocinetică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb

Povidonă K 30

Celuloză microcristalină pH 101

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Talc

Stearat de magneziu

Amidon glicolat de sodiu (tip A)

Film

AquaPolish D white 011.14 conține

hipromeloză,

lactoză monohidrat,

talc,

glicerol,

dioxid de titan (E 171).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi ferit de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate

Cutie cu 1 blister din PVC-PVDC/Al cu 10 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIOFARM S.A.

Str. Logofătul Tăutu nr. 99, Sector 3, București, 031212, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13435/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2020.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie, 2022

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