

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Panadol Duo 200 mg/500 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare gri, lucioase, și având marcat pe o față "200 M 500"..

Dimensiunile comprimatului filmat: lungime: 18,9-19,4 mm, lățime: 8,9-9,3 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Panadol Duo este utilizat pentru ameliorarea de scurtă durată a durerii ușoare până la moderate asociată cu migrenă, cefalee, durere dorsale, dismenoree, durere dentară, dureri reumatice și musculare, durere din formele ușoare de artrită, simptome de răceală și gripă, durere faringiană și febră.

Acest medicament este adecvat în special pentru durerea care necesită o analgezie mai puternică decât ibuprofenul sau paracetamolul administrate în monoterapie.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Numai pentru administrare de scurtă durată.

Trebuie administrată cea mai mică doză eficace pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru controlul simptomelor și reducerea la minimum a reacțiilor adverse (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 1 comprimat de până la maxim 3 ori pe zi, cu apă. Intervalul dintre administrări este de minim 6 ore.

Dacă administrarea dozei de un comprimat nu ameliorează simptomele, atunci se pot administra maxim 2 comprimate, de până la 3 ori pe zi. Intervalul dintre administrări este de minim 6 ore. Nu se administrează mai mult de 6 comprimate (echivalentul a 3000 mg paracetamol, 1200 mg ibuprofen pe zi) într-un interval de 24 de ore. Pentru a reduce riscul apariției reacțiilor adverse, se recomandă ca pacienții să administreze Panadol Duo cu alimente.

#### Vârstnici:

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

Persoanele în vârstă prezintă un risc crescut de consecințe grave ale reacțiilor adverse. În cazul în care un antiinflamator nesteroidian (AINS) este considerat necesar, trebuie utilizată doza minimă eficace pentru cea mai scurtă durată de timp posibilă. În timpul tratamentului cu AINS, pacientul trebuie monitorizat periodic pentru hemoragii gastro-intestinale.

#### Copii și adolescenți:

Contraindicat copiilor cu vârsta sub 18 ani.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Acest medicament este contraindicat:

La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la ibuprofen, paracetamol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La utilizarea concomitentă cu alte medicamente care conțin paracetamol - risc crescut de reacții adverse grave (vezi pct. 4.5)

La pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate (de ex., bronhospasm, angioedem, astm bronșic, rinită sau urticarie) asociate cu acidul acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

La pacienții cu ulcer peptic activ sau cu antecedente de ulcer peptic recurent / hemoragie gastrică (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau hemoragie diagnosticate).

La pacienții cu antecedente sau o ulcerare / perforare sau hemoragie gastro-intestinală existentă, inclusiv cea asociată cu AINS (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu tulburări de coagulare.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau insuficiență cardiacă severă (NYHA Clasa IV) (vezi pct. 4.4).

La utilizarea concomitentă cu alte medicamente care conțin AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2) și acid acetilsalicilic în doză de peste 75 mg pe zi - risc crescut de reacții adverse (vezi pct. 4.5).

În ultimul trimestru de sarcină. (vezi pct 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

A nu se depăși doza recomandată.

#### Paracetamol:

Riscul de supradozaj cu paracetamol este mai mare la pacienții cu boală afecțiune hepatică alcoolică non-cirotică. În cazul unui supradozaj trebuie solicitat imediat consult medical, chiar dacă pacientul se simte bine, din cauza riscului de apariție a leziunilor hepatice întârziate grave.

Se recomandă prudență dacă paracetamol este administrat concomitent cu flucloxacilină din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu deficit anionic marcat (HAGMA), în special la pacienții cu insuficiență renală severă, septicemie, malnutriție și alte surse de deficit de glutatation (de exemplu, alcoolism cronic), precum și la pacienții care utilizează doze maxime zilnice de paracetamol. Se recomandă monitorizarea atentă, inclusiv determinarea valorii 5-oxoprolinei urinare.

#### Ibuprofen:

Reacțiile adverse pot fi reduse prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.2 și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos) și la pacienții care iau doza de medicament împreună cu alimente (vezi pct. 4.2).

#### Vârstnici:

Vârstnicii prezintă o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special sângerare și perforație gastrointestinală care poate fi letală (vezi pct. 4.2).

Este necesară prudență la pacienții cu anumite afecțiuni:

#### Tulburări respiratorii:

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

#### Lupus eritematos sistemic (LES) și boala mixtă a țesutului conjunctiv:

La pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și boală mixtă de țesut conjunctiv, poate exista un risc crescut de apariție a meningitei aseptice (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 și consiliere medicală, deoarece au fost raportate retenție de lichid, hipertensiune arterială și edem asociate cu tratamentul cu AINS.

Date din studii clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg / zi) poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de ex., infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că ibuprofenul în doză mică (de ex. ≤1200 mg / zi) este asociat cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

La pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-III NYHA), boală cardiacă ischemică diagnosticată, boală arterială periferică și / sau boală vasculară cerebrală tratamentul cu ibuprofen trebuie instituit numai după o evaluare atentă și trebuie evitată utilizarea de doze mari (2400 mg / zi).

Înainte de inițierea unui tratament pe termen lung la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de ex., hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat), trebuie efectuată o evaluare atentă, în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg / zi).

#### Insuficiență cardiovasculară, renală și hepatică:

Administrarea de AINS poate provoca o reducere, dependentă de doză, a formării prostaglandinei și poate exacerba insuficiența renală. Pacienții cu cel mai mare risc de apariție a reacțiilor adverse sunt cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei cărora li se administrează diuretice și vârstnicii. Funcția renală trebuie monitorizată la acești pacienți (vezi pct.4.3).

#### Efecte gastrointestinale:

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

Hemoragia, ulcerația și perforația gastrointestinală (GI), care pot fi letale, au fost raportate la toate AINS, în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau cu antecedente anterioare de evenimente GI grave.

Riscul de hemoragie GI, ulcerație sau perforație este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă au avut complicații precum hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. Terapia asociată cu medicamente gastroprotecoare (de ex., misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie luată în considerare 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 gastro-intestinal (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 hemoragii GI), în special la inițierea tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții tratați concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulcerație sau sângerare, cum sunt corticosteroizii cu administrare orală, anticoagulantele de tipul warfarinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante plachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

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

#### Efecte dermatologice:

##### *Reacții cutanate severe*

Au fost raportate foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre ele cu potențial letal, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, asociate cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții par să aibă cel mai mare risc de apariție a acestor reacții la începutul tratamentului, debutul reacției apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată la asocierea cu administrarea medicamentelor care conțin ibuprofen. Utilizarea acestui medicament trebuie întreruptă la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții severe ale pielii precum erupție cutanată, leziuni ale mucoasei sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

#### Afectarea fertilității feminine:

Există dovezi limitate că medicamentele care inhibă sinteza ciclooxygenazei / prostaglandinelor pot afecta fertilitatea la femei printr-un efect asupra ovulației și nu sunt recomandate femeilor care doresc să rămână gravide. Efectul este reversibil la întreruperea tratamentului. În cazul femeilor care întâmpină dificultăți în concepere sau care sunt supuse unor investigații privind infertilitatea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu astfel de medicamente.

#### Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

Panadol Duo poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la inițierea cu întârziere a unui tratament corespunzător și, prin urmare, la agravarea efectelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare dobândite de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când Panadol Duo se administrează pentru febră sau pentru ameliorarea durerii asociate unei infecții, se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în afara cadrului spitalicesc, pacientul trebuie să solicite consult medical dacă simptomele persistă sau se agravează.

#### Sodiu

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

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acest medicament (ca orice alte medicamente care conține paracetamol) este contraindicat în asociere cu alte medicamente care conțin paracetamol - risc crescut de apariție a reacțiilor adverse grave (vezi pct. 4.3).

Acest medicament (ca orice alte medicamente care conțin ibuprofen și AINS) este contraindicat în asociere cu:

Acid acetilsalicilic: Administrarea ibuprofen în asociere cu acid acetilsalicilic nu este în general recomandată din cauza riscului crescut de apariție a reacțiilor adverse, cu excepția cazului în care un medic a recomandat acid acetilsalicilic în doze mici (nu mai mult de 75 mg pe zi) (vezi pct. 4.4).

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doză mică asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini legate de extrapolarea acestor date la situația clinică, nu este exclusă posibilitatea ca utilizarea periodică și îndelungată a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acidului acetilsalicilic. Se consideră că este puțin probabil ca utilizarea ocazională a ibuprofenului să aibă efecte relevante clinic (vezi pct. 5.1).

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

Acest medicament (ca orice alt medicament care conține paracetamol) trebuie utilizat cu precauție în combinație cu:

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 paracetamolului este crescută de metoclopramidă și domperidonă. Cu toate acestea, nu trebuie evitată utilizarea simultană.

Warfarină: efectul anticoagulant al warfarinei și al altor cumarinice poate crește prin utilizarea regulată prelungită a paracetamolului cu creșterea riscului de sângerare; dozele ocazionale nu au efect semnificativ.

Flucloxacilina ca administrare concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

Acest medicament (ca orice alte medicamente care conțin ibuprofen și AINS) trebuie utilizat cu precauție în asociere cu:

Anticoagulante: AINS pot crește efectele anticoagulantelor, de exemplu warfarina (vezi pct. 4.4).

Antihipertensive (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II) și diuretice: AINS pot reduce efectele acestor medicamente. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de ex., pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă a unui inhibitor ECA sau a unui antagonist al angiotensinei II și a inhibitorilor de ciclooxigenază poate duce la deteriorarea 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 coxib concomitent cu inhibitori ECA sau antagoniști ai angiotensinei II. Prin urmare, combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să se hidrateze 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 sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

Glicozide cardiace: AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, reduc RFG și cresc concentrația

plasmatică a glicozidelor.

Ciclosporină: risc crescut de nefrotoxicitate.

Corticosteroidi: risc crescut de ulceratii gastrointestinale sau hemoragie (vezi secțiunea 4.4).

Litiu: scăderea eliminării litiului.

Metotrexat: scăderea eliminării metotrexatului.

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

Antibiotice de tipul chinolonelor: datele provenite din studii la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de apariție a convulsiilor asociate cu chinolonele. Pacienții cărora li se administrează AINS și chinolone pot avea un risc crescut de apariție a convulsiilor.

Tacrolimus: posibil risc crescut de nefrotoxicitate atunci când AINS sunt administrate în asociere cu tacrolimus.

Zidovudină: risc crescut de toxicitate hematologică la administrarea de zidovudină cu AINS. Există dovezi ale unui risc crescut de hemartroze și hematoame la pacienții cu hemofilie HIV (+) cărora li se administrează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date privind utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii

##### Paracetamol

Studiile epidemiologice la femeile gravide nu au evidențiat efecte negative după administrarea paracetamolului în doza recomandată.

##### Ibuprofen

Inhibarea sintezei prostaglandinei poate afecta negativ sarcina și / sau dezvoltarea embrion / fetală.

Datele obținute din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort și de malformație cardiacă și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor de sinteză a prostaglandinei la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformație cardiovasculară a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Riscul este considerat că va crește odată cu doza și durata terapiei. La animale, administrarea unui inhibitor de sinteză a prostaglandinei are ca rezultat avort pre- și post-implantare și o letalitate embrion-fetală sporită. În plus, au fost raportate incidențe crescute ale diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandină în timpul perioadei de organogeneză.

Începând cu săptămâna de sarcină 20, utilizarea ibuprofen poate provoca oligohidramnios ca rezultat al disfuncției renale fetale. Acesta poate surveni la scurt timp după inițierea tratamentului, fiind de obicei reversibil după întreruperea administrării. În plus, au existat raportări de constricție a canalului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru de sarcină, dar majoritatea s-au rezolvat după încetarea tratamentului. Prin urmare, în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, ibuprofenul nu trebuie administrat decât dacă este necesar. Dacă se recomandă ibuprofen unei femei care încearcă să rămână gravidă sau unei gravide în timpul primului și al celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută cât mai mică posibil, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Trebuie să se ia în considerare monitorizarea prenatală cu privire la oligohidramnios și constricția canalului arterial după expunerea la ibuprofen timp de câteva zile începând cu săptămâna gestațională 20. Administrarea ibuprofen trebuie întreruptă dacă se descoperă oligohidramnios sau constricția canalului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii de sinteză a prostaglandinei pot expune

fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricția/închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);

- disfuncție renală (a se vedea mai sus).

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

- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici;

- inhibarea contracțiilor uterine, având ca rezultat un travaliu întârziat sau prelungit.

În consecință, ibuprofen este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 5.3).

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

#### Alăptarea

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

Paracetamolul se excretă în laptele matern, dar într-o cantitate ne semnificativă clinic. Datele disponibile publicate în literatură nu contraindică alăptarea.

Prin urmare, nu este necesară întreruperea alăptării în cazul tratamentului de scurtă durată, cu doza recomandată.

#### Fertilitatea

Vezi pct. 4.4 privind fertilitatea la femei.

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

Reacții adverse precum vertij, somnolență, fatigabilitate și tulburări de vedere sunt posibile după administrarea de AINS. Pacienții afectați de aceste reacții adverse nu trebuie să conducă sau să folosească utilaje.

#### **Reacții adverse**

Studiile clinice cu acest medicament nu au indicat alte reacții adverse, altele decât cele pentru paracetamol sau ibuprofen în monoterapie.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse din datele de farmacovigilență experimentate de pacienții care au utilizat doar ibuprofen sau doar paracetamol în tratamentul pe termen scurt și pe termen lung

Reacțiile adverse asociate cu administrarea doar a paracetamolului sau doar a ibuprofenului sunt prezentate sub formă de tabel, mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvența reacțiilor adverse este definită ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $<1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $<1/1\ 000$ ); foarte rare ( $<1/10\ 000$ ) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, efectele adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Afecțiuni hematopoietice <sup>1</sup>
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate cu urticarie și prurit <sup>2</sup>
	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate severă. Simptomele pot include edem al feței, a limbii și a gâtului, dispnee, tahicardie, hipotensiune arterială (anafilaxie, angioedem sau șoc sever) <sup>2</sup>
Tulburări psihice	Foarte rare	Confuzie, depresie și halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee și amețeli
	Foarte rare	Meningită aseptică <sup>3</sup> , parestezie, nevrită optică și somnolență
Tulburări oculare	Foarte rare	Tulburări vizuale
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte rare	Tinitus și vertij
Tulburări cardiace	Foarte rare	Insuficiență cardiacă și edem <sup>4</sup>
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială <sup>4</sup>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Reactivitatea tractului respirator, inclusiv astm bronșic, exacerbarea astmului bronșic, bronhospasm și dispnee <sup>2</sup>
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Dureri abdominale, vărsături, diaree, greață, dispepsie și disconfort abdominal <sup>5</sup>
	Mai puțin frecvente	Ulcer peptic, perforație gastrointestinală sau hemoragie gastrointestinală, melenă, hematemeză <sup>6</sup> , ulceratii la nivelul gurii, exacerbarea colitei și a bolii Crohn <sup>7</sup> , gastrită, pancreatită, flatulență și constipație
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Funcționarea anormală a ficatului, hepatită și icter <sup>8</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate de diferite tipuri <sup>2</sup>
	Foarte rare	Reacții buloase, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, eritem poliform și necroliză epidermică toxică <sup>2</sup> . Dermatoze exfoliative, purpură
	Cu frecvență necunoscută	Reacție indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) Reacții de fotosensibilitate
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Nefrotoxicitate manifestată sub diferite forme, inclusiv nefrită interstițială, sindrom



		nefrotic și insuficiență renală acută și cronică <sup>9</sup>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte rare	Fatigabilitate și stare generală de rău
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori serice crescute ale alaninaminotransferazei, creșterea valorii serice ale gama-glutamyltranspeptidazei și teste funcționale hepatice modificate la administrarea de paracetamol  Valori serice crescute ale creatininei și ale ureei serice
	Mai puțin frecvente	Creșterea concentrației serice a aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline și creatinfosfokinazei, scăderea hemoglobinei și creșterea numărului de trombocite

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

<sup>1</sup> 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, sângerări și echimoze inexplicabile și epistaxis.

<sup>2</sup> Au fost raportate reacții de hipersensibilitate. Acestea pot consta în (a) reacții alergice nespecifice și anafilaxie, (b) reactivitatea tractului respirator, de ex. astm bronșic, agravare astm bronșic, bronhospasm sau dispnee sau (c) diverse reacții cutanate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii de diferite tipuri, prurit, urticarie, purpură, angioedem și, mai rar, dermatoze exfoliative și buloase (incluzând necroliza epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson și eritemul polimorf).

<sup>3</sup> Mecanismul patogenic al meningitei aseptice induse de medicamente nu este pe deplin înțeles. Cu toate acestea, datele disponibile privind meningita aseptică asociată AINS indică o reacție de hipersensibilitate (datorită unei relații temporale cu administrarea tratamentului și dispariția simptomelor după întreruperea tratamentului). De menționat că la pacienții cu tulburări autoimune existente (cum sunt lupus eritematos sistemic și boala mixtă a țesutului conjunctiv) în timpul tratamentului cu ibuprofen au fost observate cazuri izolate de meningită aseptică, cu simptome precum: gât rigid, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare (vezi pct. 4.4).

<sup>4</sup> Studiile clinice sugerează că utilizarea de ibuprofen, în special în doză mare (2 400mg / zi) poate fi asociată cu o creștere ușoară a evenimentelor trombotice arteriale (de. ex., infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

<sup>5</sup> Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt de natura gastrointestinală.

<sup>6</sup> Uneori letal, în special la persoanele în vârstă.

<sup>7</sup> Vezi pct 4.4.

<sup>8</sup>În caz de supradozaj, paracetamolul poate provoca insuficiență hepatică acută, insuficiență hepatică, necroză hepatică și leziuni ale ficatului (vezi pct. 4.9).

<sup>9</sup>În special la utilizarea pe termen lung, asociată cu creșterea ureei serice și edeme. De asemenea, include necroza papilară.

#### 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  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### **Paracetamol**

Afectarea hepatică 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) sau mai mult de paracetamol poate duce la leziuni hepatice dacă pacientul are unul sau mai mulți dintre factorii de risc de mai jos:

Urmează un tratament de lungă durată cu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care au efect de inducție a enzimelor hepatice.

Consuma regulat alcool în exces față de cantitățile recomandate.

Probabilitate de depleție de glutatation, de ex. tulburări de alimentație, fibroză chistică, infecție cu HIV, înfometare, cașexie.

### Simptome

Simptomele supradozajului cu paracetamol în primele 24 de ore includ paloare, greață, vărsături, anorexie și dureri abdominale. Afectarea ficatului poate deveni evidentă de la 12 până la 48 de ore de la ingestie, deoarece testele funcționale hepatice devin anormale. Pot apărea anomalii ale metabolismului glucozei și acidozei metabolice. În cazuri de intoxicație severă, insuficiența hepatică poate progresa până la encefalopatie, hemoragie, hipoglicemie, edem cerebral și moarte. Insuficiența renală acută cu necroză tubulară acută, puternic sugerată de dureri lombare, 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 supradozajul cu paracetamol. În ciuda lipsei de simptome precoce semnificative, pacienții ar trebui trimiși de urgență la spital pentru a primi asistență medicală imediată.

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

Tratamentul cu cărbune activat trebuie luat în considerare dacă supradozajul a fost luat în decurs de 1 oră. Concentrația plasmatică a paracetamolului trebuie măsurată la 4 ore sau mai târziu după ingestie (concentrațiile anterioare nu prezintă relevanță).

Tratamentul cu N-acetilcisteină poate fi utilizat până la 24 de ore de la ingerarea de paracetamol; cu toate acestea, efectul protector maxim este obținut până la 8 ore după ingestie. Eficacitatea antidotului scade brusc după această perioadă.

Dacă este necesar, pacientului trebuie să i se administreze intravenos N-acetilcisteină, în conformitate cu schema de dozare stabilită. Dacă vărsăturile nu reprezintă un impediment, metionina administrată pe cale orală poate fi o alternativă potrivită pentru zonele îndepărtate, în afara spitalului. Pacienții care prezintă disfuncție hepatică gravă după 24 de ore de la ingestie trebuie gestionați în conformitate cu ghidurile stabilite.

### **Ibuprofen**

La copii, administrarea unei doze de peste 400 mg/kg ibuprofen poate cauza simptome. La adulți, efectul doză-răspuns este mai puțin clar.

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

### Simptome

Majoritatea pacienților care și-au administrat cantități mari de AINS vor prezenta simptome limitate la greață,

vărsături, dureri epigastrice sau mai rar diaree. Tinitus, dureri de cap și sângerare gastrointestinală sunt de asemenea posibile. În caz de intoxicație mai gravă, toxicitatea este observată la nivelul sistemului nervos central, manifestându-se sub formă de somnolență, ocazional excitație și dezorientare sau comă. Ocazional, pacienții dezvoltă convulsii. În cazuri de intoxicație gravă poate apărea acidoză metabolică și timpul de protrombină / INR poate fi prelungit, probabil datorită interferenței cu acțiunile factorilor de coagulare sanguină.

Insuficiență renală acută și leziuni hepatice pot apărea dacă există deshidratare. Exacerbarea astmului bronșic este posibilă la pacienți cu astm bronșic.

### Măsuri terapeutice

Tratamentul trebuie să fie simptomatic, și de susținere și să includă menținerea căilor respiratorii libere și monitorizarea semnelor cardiace și vitale până la stabilizare. A se lua în considerare administrarea orală a cărbunelui activat dacă pacientul se prezintă la o oră de la ingerarea unei cantități cu potențial toxic. Dacă sunt frecvente sau prelungite, convulsiile trebuie tratate cu diazepam sau lorazepam intravenos. A se administra bronhodilatatoare pentru astm bronșic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: sistem musculo-scheletic, medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene; derivat ale acidului propionic. Combinații ale ibuprofenului, codul ATC : M01AE51.

Acțiunile farmacologice ale ibuprofenului și paracetamolului diferă în funcție de locul și mecanismul lor de acțiune. Aceste mecanisme complementare de acțiune sunt sinergice, ceea ce conduce 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 ar fi bradikinină. Ibuprofenul produce 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 induse în zonele inflamate. Ibuprofenul are o acțiune pronunțată la nivelul măduvei spinării datorită, în parte, inhibării COX. Efectele antipiretice ale ibuprofenului sunt produse de inhibarea centrală a prostaglandinelor din hipotalamus. Ibuprofenul inhibă reversibil agregarea plachetară. La om, ibuprofenul reduce durerile inflamatorii, edemul și febra.

Datele clinice experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Unele studii farmacodinamice evidențiază că, atunci când o doză unică de 400 mg de ibuprofen a fost administrată cu 8 ore înainte sau 30 de minute după administrare de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), a avut loc o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau a agregării plachetare. Cu toate că există incertitudini legate de extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca administrarea regulată, pe termen lung a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic utilizat în doze mici. Nu se consideră a fi probabil să apară un efect relevant clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 4.5).

Mecanismul exact de acțiune al paracetamolului nu este încă complet definit; cu toate acestea, există dovezi suficiente care susțin 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 către măduva spinării. Studiile au arătat că paracetamolul este un inhibitor foarte slab al izoenzimelor COX-1 și COX-2 periferice.

Eficacitatea clinică a ibuprofenului și a paracetamolului a fost demonstrată în cazul durerii asociate cu cefaleea, durerea dentară și dismenoreea și febra; de asemenea, eficacitatea a fost demonstrată la pacienții cu durere și febră asociate cu răceală și gripă și în modele de durere precum durerea în gât, durerea musculară sau leziunile țesutului moale și durere de spate.

Acest medicament este potrivit în special pentru dureri care necesită analgezice mai puternice decât ibuprofen 400 mg sau paracetamol 1000 mg administrate singure sau pentru o ameliorare mai rapidă a durerii decât ibuprofenul.

### **Rezumat studiilor clinice efectuate cu doza de 2 comprimate**

Studii randomizate, dublu-orb controlate cu placebo au fost efectuate cu această combinație de medicamente în cazul durerii dentare acute post-operatorii. Studiile arată că:

Acest medicament are efect analgezic mai mare decât paracetamol 1000 mg ( $p < 0,0001$ ) și ibuprofen 400 mg ( $p < 0,05$ ) ceea ce este semnificativ din punct de vedere clinic și statistic.

Acest medicament are un debut rapid al acțiunii, "analgezie perceptibilă confirmată" obținută într-o medie de 18,3 minute. Debutul acțiunii a fost semnificativ mai rapid decât în cazul ibuprofenului 400 mg (23,8 minute,  $p = 0,0015$ ). 'Ameliorarea semnificativă a durerii' pentru acest medicament a fost obținută într-o medie de 44,6 minute, semnificativ mai rapid decât pentru ibuprofen 400 mg (70,5 minute,  $p < 0,0001$ ). Durata acțiunii analgezice 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 de studiu de către subiecți a arătat un nivel ridicat de satisfacție, 93,2% dintre aceștia apreciind medicamentul ca fiind "bun", "foarte bun" sau "excelent" în obținerea ameliorării durerii. Medicamentul în combinația fixă a fost semnificativ mai bun decât paracetamolul 1000 mg ( $p < 0,0001$ ).

A fost efectuat un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu medicamentul în tratamentul în cazul gonalgiei cronice. Studiul a arătat că:

Medicamentul are efect analgezic mai mare decât paracetamolul 1000 mg în tratamentul pe termen scurt ( $p < 0,01$ ) și pe termen lung ( $p < 0,01$ ).

Evaluarea globală a medicamentului de către subiecți a arătat un nivel de satisfacție ridicat cu 60,2% clasificând medicamentul drept „bun” sau „excelent” în calmarea durerii la nivelul

genunchiului, pe termen lung. Medicamentul a fost semnificativ mai bun comparativ cu paracetamol 1000 mg ( $p < 0,001$ ).

### **Proprietăți farmacocinetice**

Ibuprofenul este absorbit rapid din tractul gastrointestinal și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică. Ibuprofenul difuzează în lichidul sinovial. Concentrațiile plasmatică de ibuprofen din acest

medicament sunt detectate la 5 minute de la administrare, cu concentrații plasmatică maxime obținute în 1-2 ore după ingestia pe stomacul gol. Atunci când medicamentul a fost administrat cu alimente, valorile maxime ale concentrației plasmatică de ibuprofen au fost mai mici și se ating mai târziu cu o medie de 25 minute, dar gradul total de absorbție a fost echivalent.

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

Excreția renală este rapidă și completă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore.

Într-un număr limitat de studii, ibuprofenul este excretat în laptele matern în concentrații foarte mici.

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

Paracetamolul este absorbit cu ușurință din tractul gastro-intestinal. Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă la concentrații terapeutice obișnuite, deși aceasta depinde de doză. Concentrațiile plasmatică de paracetamol din acest medicament sunt detectate la 5 minute, cu concentrații plasmatică maxime apărute la 0,5-0,67 ore după ingestia pe stomacul gol. Atunci când acest medicament a fost administrat cu alimente, concentrațiile plasmatică ale paracetamolului au fost mai mici și se ating mai târziu cu o medie de 55 minute, dar gradul total de absorbție a fost echivalent.

Paracetamolul este metabolizat în ficat și excretat în urină în principal sub formă de glucuroconjugăți și sulfoconjugăți, cu aproximativ 10% sub formă de glutatationconjugăți. Mai puțin de 5% este excretat sub formă de paracetamol nemetabolizat. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3 ore.

Un metabolit hidroxilat minor, care este de obicei produs în cantități foarte mici de către oxidaze cu funcție mixtă la nivelul ficatului și detoxifiat prin conjugare cu glutatation hepatic, se poate acumula în urma supradozajului de paracetamol și poate provoca leziuni hepatice.

Nu sunt observate diferențe semnificative în profilul farmacocinetic al paracetamolului la vârstnici

Biodisponibilitatea și profilurile farmacocinetice ale ibuprofenului și paracetamolului prin administrarea

acestui medicament nu sunt modificate față de administrarea în combinație ca doză unică sau repetată. Acest medicament este formulat utilizând o tehnologie care eliberează simultan atât ibuprofenul, cât și paracetamolul, astfel încât ingredientele active să producă un efect sinergic.

### **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 studii clinice largi. Nu există date noi preclinice relevante

pentru prescriptor, suplimentare datelor prezentate deja în acest Rezumat al caracteristicilor produsului.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului:

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

#### Film de acoperire:

Polimer macrogol graftat cu alcool polivinilic  
Talc  
Pigment strălucitor pe bază de mică (Mică/Dioxid de titan (E 171))  
Glicerolmonocaprilocapat  
Alcool polivinilic  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid negru de fer (E 172)

### **Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **Natura și conținutul ambalajului**

Blister din PVC/PVDC/Aluminiu  
Cutie cu blistere cu 10 și 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**

Haleon România S.R.L.  
Str. Costache Negri, Nr. 1-5, Opera Center One  
Etaj 6 (Zona 2), Sector 5, București 050552

România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15474/2024/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2024