

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nurofen Duo Max 200 mg/ 500 mg comprimate filmate

### 2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține ibuprofen 200 mg și paracetamol 500 mg.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate de formă ovală, de culoare albă până la aproape albă, sidefat, marcate cu un helix.

### 4 DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Pentru tratamentul de scurtă durată al durerii ușoare până la moderate asociată cu migrenă, cefalee, dureri de spate, dureri menstruale, dureri dentare, dureri reumatice și musculare, durere determinată de artrită de intensitate scăzută, simptome de răceală și gripă, dureri în gât și febră. Acest medicament este adecvat, în special, pentru durerea care nu a fost ameliorată de ibuprofen sau paracetamol administrate separat.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doar pentru administrare de scurtă durată (nu mai mult de 3 zile).

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă necesară ameliorării simptomelor (vezi pct. 4.4). Pacientul trebuie să consulte un medic dacă simptomele persistă sau se agravează sau dacă este necesară administrarea acestui medicament pentru mai mult de 3 zile.

Acest medicament este pentru administrare de scurtă durată și nu este recomandat pentru utilizare mai mult de 3 zile.

**Adulți:** Se va administra un comprimat de maxim 3 ori pe zi, cu apă. Intervalul dintre doze va fi de cel puțin 6 ore.

Dacă administrarea dozei 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 (1200 mg ibuprofen, 3000 mg paracetamol) pe o perioadă de 24 de ore.

Pentru a minimiza reacțiile adverse, se recomandă ca pacienții să administreze acest medicament împreună cu alimente.

**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 hemoragia gastro-intestinală în timpul terapiei cu AINS.

### *Copii și adolescenți*

Nu trebuie administrat la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Pentru a minimiza reacțiile adverse, se recomandă ca pacienții să administreze acest medicament împreună cu alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Acest medicament este contraindicat:

La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

În cazul utilizării concomitente 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 exemplu, bronhospasm, angioedem, astm, rinită sau urticarie) asociate cu acidul acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

La pacienții cu boală activă sau antecedente de ulcer peptic recurent/hemoragie (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau sângerări demonstrate).

La pacienții cu antecedente sau cu ulceratii/perforatii gastrointestinale sau hemoragii existente, inclusiv cele asociate cu AINS (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu tulburări de coagulare.

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

În cazul utilizării concomitente cu alte medicamente care conțin AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2) și acid acetilsalicilic în doze mari de 75 mg pe zi – risc crescut de reacții adverse (vezi pct. 4.5).

În timpul ultimului trimestru de sarcină, din cauza riscului de închidere prematură a canalului arterial fetal, cu posibilă hipertensiune pulmonară (vezi pct. 4.6)

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

Acest medicament este pentru utilizare pe termen scurt și nu este recomandat pentru utilizare mai mult de 3 zile.

Nu depășiți doza recomandată.

Dacă simptomele persistă, consultați medicul.

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **Paracetamol:**

Se recomandă precauție în administrarea paracetamolului la pacienții cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă. Pericolul supradozajului cu paracetamol este mai mare la pacienții cu boală hepatică alcoolică fără ciroză. A nu se administra împreună cu alte medicamente care conțin paracetamol. În cazul unui supradozaj trebuie solicitat imediat consult medical, chiar dacă pacientul se simte bine, din cauza riscului de afectare hepatică gravă și întârziată (vezi pct. 4.9).

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a paracetamolului 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 deficiență de glutatation (de exemplu, alcoolism cronic), precum și la cei care utilizează doze zilnice maxime de paracetamol. Se recomandă o monitorizare atentă, inclusiv măsurarea 5-oxoprolinei urinare.

#### **Ibuprofen**

Reacțiile adverse nedorite pot fi minimize prin utilizarea dozei minime eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară pentru a ține sub control simptomele (vezi pct. 4.2, precum și riscurile

gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos) și prin administrarea de către pacienți a dozei împreună cu alimente (vezi pct. 4.2).

#### *Vârstnici:*

Persoanele vârstnice prezintă o frecvență crescută de reacții adverse la AINS, în special sângerări și perforație gastrointestinale, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Este necesară prudență la pacienții cu anumite afecțiuni:

#### *Tulburări respiratorii:*

La pacienții care suferă sau care au antecedente de astm bronșic sau de boli alergice s-a raportat că AINS exacerbează bronhospasmul.

#### ***LES și boala mixtă de țesut conjunctiv:***

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

#### ***Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente:***

Nurofen Duo Max poate masca simptomele de infecție, ceea ce poate duce la inițierea tardivă a tratamentului adecvat și astfel la agravarea evoluției infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare și complicațiilor bacteriene la varicelă. Când Nurofen Duo Max este administrat pentru reducerea febrei sau a durerii asociate unei infecții, se recomandă monitorizarea infecției. Pacienții care nu sunt internați trebuie să consulte un doctor în cazul în care simptomele persistă sau se agravează.

#### ***Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare***

Pentru pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată este necesară o monitorizare și consiliere medicală adecvate, deoarece s-au raportat retenție lichidiană, hipertensiune arterială și edem în asociere cu tratamentul cu AINS. Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg/zi) se poate asocia cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că ibuprofen în doză mică (de exemplu  $\leq 1200$  mg/zi) este asociat cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-III NYHA), boală cardiacă ischemică stabilă, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ibuprofen numai după o evaluare atentă, iar administrarea de doze mari (2400 mg/zi) trebuie evitată.

Se impune o analiză atentă înainte de inițierea tratamentului pe termen lung la pacienții cu factori de risc de evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg/zi).

#### ***Insuficiență cardiovasculară, renală și hepatică:***

Administrarea unui AINS poate determina o reducere dependentă de doză a formării prostaglandinelor și poate exacerba insuficiența renală. Pacienții cu cel mai mare risc pentru astfel de reacții sunt cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică, cei care folosesc diuretice și vârstnicii. Funcția renală trebuie monitorizată la acești pacienți. Tratamentul trebuie întrerupt la acei pacienți care dezvoltă insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Se recomandă reducerea dozei la pacienții care prezintă semne de agravare a funcției hepatice.

Tratamentul trebuie întrerupt la acei pacienți care dezvoltă insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

#### ***Efecte gastrointestinale:***

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de boală gastro-intestinală (colită ulcerativă, boală Crohn) deoarece există riscul de exacerbare a acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8).

Sângerările, ulcerarea și perforația gastro-intestinală (GI), care pot fi fatale, au fost raportate în asociere cu toate AINS, în orice moment pe durata tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau cu antecedente de evenimente gastro-intestinale grave.

Riscul de sângerări, ulcerare sau perforație gastro-intestinală este mai ridicat la creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă există complicații precum hemoragia sau perforația (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică

doză disponibilă. Tratamentul de asociere cu agenți protectori (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie luat în considerare pentru acești pacienți și, de asemenea, pentru pacienții care necesită concomitent acid acetilsalicilic în doze mici sau alte medicamente care pot crește riscul gastrointestinal (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu istoric de toxicitate gastrointestinală, cu precădere cei vârstnici, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerările gastrointestinale), în special în fazele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții care primesc medicație concomitentă care ar putea crește riscul de ulcerare sau sângerări, precum corticosteroizii orali, anticoagulante precum warfarină, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagreganți plachetari, precum acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu medicamente care conțin ibuprofen trebuie întrerupt imediat la apariția sângerărilor sau a ulcerăției gastrointestinale.

#### ***Reacții cutanate severe***

În asociere cu utilizarea AINS au fost raportate foarte rar reacții adverse grave, câteva letale, inclusiv dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (vezi pct. 4.8).

Pacienții par să aibă cel mai mare risc de apariție a acestor reacții la începutul tratamentului, iar în majoritatea cazurilor, reacțiile apar în prima lună de tratament. Pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) a fost raportată în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen. Administrarea acestui medicament trebuie întreruptă imediat la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții cutanate severe, cum ar fi erupție cutanată tranzitorie, leziuni ale mucoaselor sau alte semne de hipersensibilitate.

#### ***Reducerea fertilității la femei:***

Există dovezi limitate că medicamentele care inhibă sinteza ciclooxigenazei/ prostaglandinelor pot afecta fertilitatea la femei printr-un efect asupra ovulației și nu este recomandat femeilor care doresc să rămână gravide. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului. În cazul femeilor care au dificultăți în conceperea unui copil sau care sunt în curs de investigare a infertilității, trebuie luată în considerare întreruperea administrării medicamentului.

#### ***Excipienți cu efect cunoscut:***

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

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

Acest medicament nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente care conțin paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, salicilați sau cu orice alt medicament antiinflamator (AINS) decât la indicația medicului.

**Acest medicament** (ca orice alt medicament care conține paracetamol) este contraindicat în asociere cu alte medicamente care conțin paracetamol – risc crescut de efecte adverse grave (vezi pct. 4.3). Trebuie să se manifeste prudență atunci când paracetamolul este utilizat concomitent cu flucloxacilina, 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)

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

Acidul acetilsalicilic, exceptând cazul în care acidul acetilsalicilic în doză mică (nu mai mult de 75 mg zilnic) a fost recomandat de un medic, deoarece acesta poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4). Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba în mod competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doză mică asupra agregării trombocitare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini cu privire la extrapolarea acestor date în practica clinică, nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea regulată, pe termen lung a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic în doză mică. Niciun efect relevant clinic nu este considerat a fi probabil în utilizarea ocazională (vezi pct. 5.1).

Alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2, deoarece 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 o analgezie maximă.

Metoclopramidă și domperidonă: Absorbția paracetamolului este crescută de metoclopramidă și domperidonă. Cu toate acestea, nu este necesar să se evite utilizarea concomitentă.

Warfarină: Efectul anticoagulant al warfarinei și al altor cumarine poate fi potențat de utilizarea regulată și prelungită a paracetamolului cu risc crescut de sângerare; dozele ocazionale nu au un efect semnificativ.

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

Anticoagulante: AINS pot crește efectul anticoagulantelor, precum warfarina (vezi pct. 4.4).

Antihipertensive (inhibitori ECA și antagoniști ai angiotensinei II) și diuretice: AINS pot reduce efectele acestor medicamente. La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau vârstnici cu funcția renală compromisă), utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA sau antagoniștilor angiotensinei II și a medicamentelor care inhibă ciclooxigenazele poate duce la deteriorarea suplimentară a funcției renale, inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Aceste interacțiuni trebuie luate în considerare în cazul pacienților care iau inhibitori COX-2 concomitent cu inhibitori ECA sau antagoniști ai angiotensinei II. Prin urmare, combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale la inițierea terapiei concomitente, precum și periodic, după inițiere. Diureticele pot crește riscul de nefrotoxicitate a AINS.

Antiagregantele plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): Risc crescut de sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

Glicozide cardiotonice: AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce GFR și pot crește nivelurile de glicozide în plasmă.

Ciclosporină: Risc crescut de nefrotoxicitate.

Corticosteroizi: Risc crescut de ulcerare sau sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

Litiu: Reducerea eliminării litiului.

Metotrexat: Reducerea eliminării metotrexatului.

Mifepristonă: AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile după administrarea mifepristonei deoarece AINS pot reduce efectul acestui medicament.

Antibiotice din clasa chinolonelor: Datele la animale arată că AINS pot crește riscul de convulsii asociate cu chinolonele. Pacienții care iau AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de convulsii.

Tacrolimus: Posibil risc de nefrotoxicitate crescut când AINS se administrează împreună cu tacrolimus.

Zidovudină: Risc crescut de toxicitate hematologică când AINS se administrează împreună cu zidovudină. Există dovezi privind un risc crescut de hemartroze și hematoame la pacienții cu hemofilie HIV pozitivi care primesc tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

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

##### Sarcina

Nu există experiență de utilizare a acestui medicament la om în timpul sarcinii.

##### **Paracetamol**

Un volum mare de date provenite de la gravide nu evidențiază apariția de malformații sau a toxicităților la făt/nou-născut. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol în uter prezintă rezultate echivoce. Dacă situația clinică o impune, paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, însă se va utiliza cea mai mică doză eficientă pentru cel mai scurt interval de timp și se va administra cât mai rar posibil.

##### **Ibuprofen**

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta negativ dezvoltarea sarcinii și/sau a embrionului/fătului. Datele provenite din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan și de malformație cardiacă și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine în stadiile incipiente ale sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a fost crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se poate considera că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. Studiile la animal au demonstrat că administrarea unui inhibitor de sinteză a prostaglandinelor duce la o creștere a pierderii pre și post-implantare și mortalitate embrio-fetală. În plus, la animale cărora li s-a administrat un inhibitor de sinteză a prostaglandinelor în timpul perioadei de organogeneză, s-au raportat incidențe crescute ale unor malformații diferite, inclusiv cardiovasculare.

Începând cu a 20-a săptămână de sarcină, utilizarea ibuprofenului poate provoca oligohidramnios ca urmare a disfuncției renale fetale. Poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și este de obicei reversibilă la întreruperea acestuia. În plus, au fost raportate cazuri de constricție a canalului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru de sarcină, cele mai multe dintre acestea fiind rezolvate după încetarea tratamentului. Prin urmare, în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, ibuprofenul nu trebuie administrat decât dacă este neapărat necesar. Dacă se utilizează ibuprofen de către o femeie care încearcă să rămână însărcinată, sau în timpul primului sau celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie ținută cât mai scăzută și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil. Monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și constricția canalului arterial trebuie luată în considerare după expunerea la ibuprofen timp de câteva zile începând cu săptămâna a 20-a de sarcină. Ibuprofenul trebuie întrerupt în cazul în care se constată oligohidramnios sau constricția canalului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii de sinteză a prostaglandinelor pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricție/închidere 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 anti-agregant care poate avea loc chiar și la doze foarte scăzute;
- inhibarea contracțiilor uterine reflectate în întârzierea sau prelungirea travaliului.

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

*Prin urmare, dacă este posibil, utilizarea acestui medicament 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 cantități foarte mici (0,0008% din doza maternă) în laptele matern. Nu se cunosc efecte dăunătoare asupra sugarilor.

Paracetamolul este excretat în laptele matern, dar nu într-o cantitate semnificativă din punct de vedere clinic. Datele publicate disponibile nu contraindică alăptarea.

*Prin urmare, nu este necesară întreruperea alăptării pentru tratamentul pe termen scurt cu doza recomandată din acest medicament.*

Fertilitate:

Vezi pct. 4.4 privind fertilitatea feminină.

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

După administrarea de AINS sunt posibile efecte nedorite precum amețeli, somnolență, oboseală și tulburări de vedere. Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Studiile clinice cu acest medicament nu au indicat alte efecte nedorite decât cele ale ibuprofenului sau paracetamolului administrate separat.

Tabelul următor enumeră reacțiile adverse din datele de farmacovigilență experimentate de pacienții care au luat ibuprofen sau paracetamol administrate separat în utilizare pe termen scurt și pe termen lung.

Evenimentele adverse care au fost asociate cu ibuprofenul sau paracetamol administrate separat sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca fiind: foarte frecvente (1/10), frecvente (1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (1/1000 și <1/100), rare (1/10000 și <1/1000), foarte rare (< 1/10000) și cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, evenimentele adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Foarte rare	Tulburări hematopoietice <sup>1</sup>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate cu urticarie și prurit <sup>2</sup>
	Foarte rare	Reacții severe de hipersensibilitate. Simptomele pot include umflarea feței, a limbii și a gâtului, dispnee, tahicardie, hipotensiune arterială (anafilaxie, angioedem sau șoc sever) <sup>2</sup>
<b>Tulburări psihice</b>	Foarte rare	Confuzie, depresie și halucinații
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Mai puțin frecvente	Cefalee și amețeli
	Rare	Parestezie
	Foarte rare	Meningită aseptică <sup>3</sup> , nevrită optică și somnolență
<b>Tulburări oculare</b>	Foarte rare	Tulburări vizuale
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Foarte rare	Tinitus și vertij
<b>Tulburări cardiace</b>	Frecvente	Edem
	Foarte rare	Insuficiență cardiacă
<b>Tulburări vasculare</b>	Foarte rare	Hipertensiune <sup>4</sup>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Foarte rare	Reactivitatea tractului respirator, inclusiv: astm, exacerbarea astmului bronșic, bronhospasm și dispnee <sup>2</sup>
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Frecvente	Dureri abdominale, vărsături, diaree, dispepsie, greață și disconfort abdominal <sup>5</sup>
	Mai puțin frecvente	Ulcer peptic, perforație gastrointestinală sau hemoragie gastrointestinală, melenă și hematemeză <sup>6</sup> , ulcerații bucale, exacerbarea colitei ulcerative și a bolii Crohn <sup>7</sup> , gastrită, pancreatită, flatulență și constipație.
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Foarte rare	Funcție hepatică anormală, hepatită și icter <sup>8</sup>

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Frecvente	Hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Diferite erupții cutanate <sup>2</sup>
	Foarte rare	Reacții buloase, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, eritem polimorf și necroliză epidermică toxică <sup>2</sup> . Dermatoze exfoliative, purpură
	Necunoscute	Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) Reacții de fotosensibilitate
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Foarte rare	Nefrotoxicitate în diferite forme, inclusiv nefrită interstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută și cronică <sup>9</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte rare	Oboseală și stare de rău
<b>Investigații</b>	Frecvente	Creșterea alaninaminotransferază, creșterea gama-glutamilttransferaza și teste funcției hepatice anormale ca urmare a administrării de paracetamol. Creșterea creatininei serice, creșterea ureei serice.
	Mai puțin frecvente	Creșterea aspartataminotransferazei, valoarea serică crescută a fosfatazei alcaline, valoarea serică crescută a creatinfosfokinazei, scăderea hemoglobinei și creșterea numărului de trombocite.

### **Descrierea reacțiilor adverse selecționate**

<sup>1</sup>Printre exemple se numără agranulocitoza, anemia, anemia aplastică, anemia hemolitică, leucopenia, neutropenia, pancitopenia și trombocitopenia.

Primele semne sunt febra, durerea în gât, ulcerări bucale superficiale, simptomele gripale, epuizarea severă, sângerarea și învinețirea nejustificate și sângerarea nazală.

<sup>2</sup>Au fost raportate reacții de hipersensibilitate. Acestea pot consta în (a) reacții alergice nespecifice și șoc anafilactic, (b) activitate a tractului respirator, de exemplu astm, astm agravat, bronhospasm sau dispnee, sau (c) diverse reacții cutanate, inclusiv erupții cutanate de diferite tipuri, prurit, urticarie, purpură, angioedem și, mai rar, dermatoze exfoliative și buloase (inclusiv necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson și eritem poliform).

<sup>3</sup>Mecanismul patogen al meningitei aseptice induse medicamentos nu este complet elucidat. Totuși, datele disponibile privind meningita aseptică asociată cu AINS indică o reacție de hipersensibilitate (din cauza unei relații temporale cu administrarea medicamentului și dispariției simptomelor după întreruperea tratamentului). De menționat că au fost observate cazuri unice de meningită aseptică la pacienții cu afecțiuni autoimune existente (cum ar fi lupusul eritematos sistemic și boala mixtă de țesut conjunctiv) în timpul tratamentului cu ibuprofen, cu simptome precum: rigiditate a gâtului, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare (vezi pct. 4.4).



<sup>4</sup>Studiile clinice sugerează că utilizarea de ibuprofen, în special în doze mai (2400 mg/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).

<sup>5</sup>Evenimentele adverse observate cel mai frecvent sunt de natură gastrointestinală.

<sup>6</sup>Uneori letale, în special la vârstnici.

<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 hepatice (vezi pct. 4.9).

<sup>9</sup>În special în cazul utilizării pe termen lung, asociată cu creșterea ureei serice și edem. De asemenea, include necroză 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  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### **Paracetamol**

Este posibilă afectarea ficatului la adulții care au luat 10 g (echivalentul a 20 de comprimate) sau mai mult de paracetamol. Ingerarea a 5 g (echivalentul a 10 comprimate) sau mai mult de paracetamol poate duce la afectarea ficatului dacă pacientul prezintă unul sau mai mulți dintre factorii de risc de mai jos:

Se află în tratament pe termen lung cu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifampicină, sunătoare sau alte medicamente care sunt inductoare ale enzimelor hepatice.

Consumă în mod regulat alcool în cantități mai mari decât cele recomandate.

Este posibil să aibă un nivel scăzut de glutatation, de exemplu, tulburări alimentare, 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 hepatică poate deveni evidentă la 12 până la 48 de ore după ingestie, deoarece testele funcției hepatice devin anormale. Pot apărea anomalii ale metabolismului glucozei și acidoza 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, puternic sugerată de durerea lombară, hematurie și proteinurie, se poate dezvolta chiar și în absența unor leziuni hepatice severe. Au fost raportate aritmii cardiace și pancreatită.

### **Abordare terapeutică**

Tratamentul imediat este esențial în gestionarea supradozajului cu paracetamol. În ciuda lipsei unor simptome timpurii semnificative, pacienții ar trebui să fie trimiși de urgență la spital pentru asistență medicală imediată. Simptomele pot fi limitate la greață sau vărsături și pot să nu reflecte gravitatea supradozajului sau riscul de afectare a organelor. Tratamentul ar trebui să fie în conformitate cu ghidurile de tratament stabilite.

Tratamentul cu cărbune activat trebuie luat în considerare dacă supradoza a fost administrată cu mai puțin de o oră înainte. Concentrația plasmatică a paracetamolului trebuie măsurată la 4 ore sau mai târziu după ingestie (concentrațiile anterioare nu sunt relevante).

Tratamentul cu N-acetilcisteină poate fi utilizat până la 24 de ore de la ingestia 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 o problemă, metionina 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 să solicite sfatul unui medic specialist în intoxicații și să fie tratați în conformitate cu ghidurile stabilite.

### **Ibuprofen**

La copii, ingestia a mai mult de 400mg/kg de Ibuprofen poate provoca simptome. La adulți, efectul doza răspuns este mai puțin clar.

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

### **Simptome**

Majoritatea pacienților care au ingerat cantități importante clinic de AINS nu vor manifesta alte simptome în afară de greață, vărsături, durere epigastrică sau, mai rar, diaree. De asemenea, pot să apară tinitus, cefalee și sângerări gastrointestinale. În cazurile de intoxicație mai gravă, s-a observat toxicitate la sistemul nervos central, manifestată sub forma somnolenței, ocazional a agitației și a dezorientării sau sub formă de comă. Ocazional, pacienții dezvoltă convulsii. În cazurile de intoxicație gravă, poate apărea acidoza metabolică, iar timpul de protrombină/INR se poate prelungi, probabil ca urmare a interferenței cu acțiunile factorilor de coagulare circulatori. Insuficiența renală acută și leziunile hepatice pot apărea dacă există și deshidratare. Este posibilă exacerbarea astmului la pacienți astmatici.

### **Abordare terapeutică**

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv 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 în decurs de o oră de la ingerarea unei cantități cu potențial toxic. În cazul convulsiilor frecvente sau persistente, acestea trebuie tratate cu diazepam sau lorazepam administrate intravenos. A se administra bronhodilatatoare pentru astm.

## **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: – Aparat musculoscheletal, medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene, derivați de acid propionic. Combinații cu ibuprofen, codul ATC: M01AE51

Acțiunile farmacologice ale ibuprofenului și paracetamolului diferă în ceea ce privește locul și modul lor de acțiune. Aceste moduri complementare de acțiune sunt sinergice, ceea ce are ca rezultat efecte antinociceptive și antipiretice mai mari decât cele ale substanțelor active administrate separat.

Ibuprofenul este un AINS care și-a demonstrat eficacitatea în modelele convenționale de inflamație efectuate la animal prin inhibarea sintezei prostaglandinelor. Prostaglandinele sensibilizează terminațiile nervoase aferente nociceptive la mediatori cum ar fi bradikinina. Prin urmare, ibuprofenul produce un efect analgezic prin inhibarea periferică a izoenzimei cicloxigenazei-2 (COX-2) cu o reducere ulterioară a sensibilizării terminațiilor nervoase nociceptive. S-a demonstrat, de asemenea, că ibuprofenul inhibă migrația indusă a leucocitelor în zonele inflamate. Ibuprofenul are o acțiune pronunțată la nivelul măduvei spinării datorată, în parte, inhibării COX. Efectele antipiretice ale ibuprofenului sunt poduse de inhibarea centrală a prostaglandinelor în hipotalamus. Ibuprofenul inhibă reversibil agregarea plachetară. La om, ibuprofenul reduce durerea de cauză inflamatorie, tumefacțiunile și febra.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba în mod competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doze mici asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. O serie de studii farmacodinamice arată că, la administrarea dozelor unice de ibuprofen 400 mg în interval de 8 ore înainte de sau în 30 de minute după administrarea acidului acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), s-a observat un efect scăzut al acidului acetilsalicilic

asupra formării de tromboxan sau a agregării plachetare. Deși există incertitudini cu privire la extrapolarea acestor date în practica clinică, nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea regulată, pe termen lung a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic în doze mici. Niciun efect relevant clinic nu este considerat a fi probabil în utilizarea ocazională a ibuprofenului (vezi pct. 4.5).

Mecanismul exact de acțiune al paracetamolului nu este încă complet definit; cu toate acestea, există dovezi considerabile care susțin ipoteza unui efect antinociceptiv central. Diverse studii biochimice indică inhibarea activității centrale a COX-2. Paracetamolul poate stimula, de asemenea, activitatea căilor descendente ale 5-hidroxitriptaminei (serotoninei) care inhibă transmiterea semnalului nociceptiv în măduva spinării. Dovezile au arătat că paracetamolul este un inhibitor foarte slab al izoenzimelor periferice COX-1 și 2.

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

Acest medicament este potrivit în special pentru durerile care nu au fost ameliorate în cazul administrării individuale de ibuprofen 400 mg sau paracetamol 1000 mg și pentru ameliorarea mai rapidă a durerii decât ar fi posibil cu ibuprofen.

S-au efectuat studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate cu combinația, folosind modelul durerii dentare acute postoperatorii. Studiile arată că:

- Acest medicament oferă o ameliorare mai eficientă a durerii decât paracetamolul 1000 mg ( $p < 0,0001$ ) și ibuprofenul 400 mg ( $p < 0,05$ ), care sunt semnificative din punct de vedere clinic și statistic
- Durata analgeziei a fost semnificativ mai mare pentru acest medicament (8,4 ore) în comparație cu paracetamolul 500 mg (4 ore,  $p < 0,0001$ ) sau 1000 mg (5,2 ore,  $p < 0,0001$ ).
- Evaluarea globală a medicamentului studiat de către subiecți a arătat un nivel ridicat de satisfacție, 88,0% dintre aceștia apreciind medicamentul ca fiind „bun“, „foarte bun“ sau „excelent“ pentru ameliorarea durerii. Medicamentul în combinație fixă a funcționat semnificativ mai bine decât ibuprofenul 200 mg, paracetamolul 500 mg și 1000 mg ( $p < 0,001$  în toate cazurile).

O doză de un comprimat din acest medicament asigură o ameliorare mai eficientă a durerii decât o combinație de paracetamol 1000 mg / fosfat de codeină 30 mg ( $p = 0,0001$ ) și s-a dovedit a fi non-inferioară față de o combinație de ibuprofen 400 mg / fosfat de codeină 25,6 mg.

Acest medicament are un debut rapid al acțiunii, cu o „ameliorare perceptibilă confirmată a durerii“ obținută pe o valoare mediană de 15,6 minute (1 comprimat/doză) sau 18,3 minute (2 comprimate/doză), ceea ce este mai rapid decât pentru ibuprofen 200 mg (30,1 minute,  $p < 0,001$ ), ibuprofen 400 mg (23,8 minute,  $p = 0,0001$ ) și paracetamol 500 mg (23,7 minute,  $p = 0,0001$ ). „Ameliorarea semnificativă a durerii“ pentru acest medicament a fost obținută pe o valoare mediană de 39,3 minute (1 comprimat/doză) sau 44,6 minute (2 comprimate/doză), ceea ce a fost semnificativ mai rapid decât pentru ibuprofen 200 mg (80,0 minute,  $p < 0,0001$ ), ibuprofen 400 mg (70,5 minute,  $p = 0,0001$ ), paracetamol 500 mg (50,4 minute,  $p = 0,001$ ) și paracetamol 1000 mg (45,6 minute,  $p < 0,05$ ).

S-au efectuat alte studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate cu combinația, folosind modelul durerii acute pentru durerii dentare acute postoperatorii. Studiile arată că:

- Acest medicament asigură o ameliorare mai eficientă a durerii decât paracetamolul 1000 mg ( $p < 0,0001$ ) și ibuprofenul 400 mg ( $p < 0,05$ ).
- Durata analgeziei a fost semnificativ mai mare pentru acest medicament (9,1 ore) în comparație cu paracetamolul 500 mg (4 ore) sau 1000 mg (5,2 ore).
- Evaluarea globală a medicamentului studiat de către subiecți a arătat un nivel ridicat de satisfacție, 93,2% dintre aceștia apreciind medicamentul ca fiind „bun“, „foarte bun“ sau „excelent“ pentru ameliorarea durerii. Medicamentul în combinație fixă a funcționat semnificativ mai bine decât paracetamolul 1000 mg ( $p < 0,0001$ ).

Un alt studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat a fost efectuat cu medicamentul în tratamentul durerii cronice de genunchi. Studiul a demonstrat că:

- Medicamentul oferă o ameliorare mai eficientă a durerii decât paracetamolul 1000 mg în tratamentul pe termen scurt ( $p < 0,01$ ) și în tratamentul pe termen lung ( $p < 0,01$ ).
- Evaluarea globală a medicamentului de către subiecți a arătat un nivel ridicat de satisfacție, 60,2% dintre aceștia apreciind medicamentul ca fiind „bun” sau „excelent” ca tratament pe termen lung pentru un genunchi dureros. Medicamentul a funcționat semnificativ mai bine decât paracetamolul 1000 mg ( $p < 0,001$ ).

Acest medicament oferă o ameliorare mai eficientă a durerii decât o combinație de paracetamol 1000 mg / fosfat de codeină 30 mg ( $p < 0,0001$ ), și o combinație de ibuprofen 400 mg / fosfat de codeină 25,6 mg ( $p = 0,0001$ ).

## 5.2 Particularități farmacocinetice

### Absorbție

Ibuprofenul este bine absorbit din tractul gastrointestinal și este legat în mod semnificativ de proteinele plasmatiche. Ibuprofenul difuzează în lichidul sinovial. Nivelurile plasmatiche ale ibuprofenului din acest medicament sunt detectate de la 5 minute, concentrațiile plasmatiche maxime fiind atinse la 1-2 ore după ingestia pe stomacul gol. Atunci când acest medicament a fost administrat cu alimente, nivelurile plasmatiche maxime ale ibuprofenului au fost mai scăzute și întârziate cu o valoare mediană de 25 de minute, dar gradul general de absorbție a fost echivalent.

### Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat în ficat prin oxidare în doi metaboliți majori, cu excreție primară prin rinichi - fie ca atare, fie sub formă de conjugați majori împreună cu o cantitate neglijabilă de ibuprofen nemetabolizat. Excreția prin rinichi este atât rapidă, cât și completă. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ două ore.

În studii limitate, ibuprofen este prezent în laptele matern în concentrații foarte mici.

Nu se observă diferențe semnificative în profilul farmacocinetic al ibuprofenului la vârstnici.

Paracetamolul este ușor absorbit din tractul gastrointestinal. Legarea de proteinele plasmatiche este neglijabilă la concentrațiile terapeutice uzuale, deși aceasta este dependentă de doză. Nivelurile plasmatiche de paracetamol din acest medicament sunt detectate începând cu 5 minute, concentrațiile plasmatiche maxime apărând la 0,5-0,67 ore după ingestia pe stomacul gol. Când acest medicament a fost administrat cu alimente, nivelurile plasmatiche maxime ale paracetamolului au fost mai scăzute și întârziate cu o valoare mediană de 55 de minute, dar gradul general 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 glutathionconjugăți. Mai puțin de 5% se excretă sub formă de paracetamol nemetabolizat. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 3 ore.

În urma supradozajului cu paracetamol se poate acumula un metabolit hidroxilat minor, care este produs de obicei în cantități foarte mici de către oxidazele cu funcție mixtă din ficat și detoxificat prin conjugare cu glutathionul hepatic, și care poate provoca leziuni hepatice.

Nu se observă diferențe semnificative în profilul farmacocinetic al paracetamolului la vârstnici.

Biodisponibilitatea și profilurile farmacocinetice ale ibuprofenului și paracetamolului administrate sub forma acestui medicament nu sunt modificate atunci când sunt administrate în combinație, ca doză unică sau repetată.

Acest medicament este formulat cu ajutorul unei tehnologii care eliberează simultan ibuprofen și paracetamol, astfel încât substanțele active au un efect combinat.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul toxicologic de siguranță al ibuprofenului și al paracetamolului a fost stabilit în experimentele pe animale și la om în urma unei experiențe clinice extinse. Nu există date preclinice noi relevante pentru medicul care prescrie medicamentul, care să se adauge la datele deja prezentate în acest Rezumat al caracteristicilor produsului.

Paracetamol

Nu există studii convenționale care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

#### **Film de acoperire**

Alcool polivinilic  
Dioxid de titan  
Talc  
Macrogol  
Silicat de aluminiu și potasiu (E555)  
Polisorbat

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru depozitare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blister din PVC-PVdC/Al-hârtie securizat pentru copii care conține:  
4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 , 24, 32 comprimate filmate  
Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

RECKITT BENCKISER (ROMÂNIA) SRL  
Bulevardul Iancu de Hunedoara, Nr. 48, Clădirea Crystal Tower  
Etaj 11, Sector 1, București,  
România

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

15482/2024/01-09

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

Data primei autorizări: Mai 2024

**10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2024