

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tachifene 500 mg/150 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 mg di paracetamolo e 150 mg di ibuprofene.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 3,81 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresse di colore bianco a forma di capsula, lunghe 19 mm, con linea d'incisione su un lato e lisce sull'altro lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento temporaneo del dolore associato a: cefalea, emicrania, mal di schiena, dolori mestruali, mal di denti, dolori muscolari, sintomi influenzali e da raffreddamento, mal di gola e febbre.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Da utilizzare esclusivamente per via orale e nel breve periodo

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Il paziente deve essere invitato a consultare il medico se i sintomi persistono o peggiorano dopo 3 giorni di trattamento.

#### *Adulti*

La dose normalmente raccomandata è di 1 o 2 compresse ogni 6 ore, a seconda delle necessità, fino a un massimo di 6 compresse nelle 24 ore.

#### *Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni*

Questo prodotto non è raccomandato per bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.

#### *Anziani*

Non sono necessarie specifiche modifiche del dosaggio (vedere paragrafo 4.4). Gli anziani sono maggiormente a rischio per conseguenze più gravi alle reazioni avverse. Se l'uso di un antinfiammatorio non steroideo (FANS) è considerato necessario, si deve utilizzare la dose minima efficace per la durata più breve possibile di trattamento. Durante la terapia a base di FANS, il paziente deve essere monitorato regolarmente per verificare l'eventuale presenza di sanguinamento gastrointestinale.

### *Pazienti con compromissione della funzionalità renale/epatica*

Non sono necessari aggiustamenti specifici del dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

### Modo di somministrazione

Si raccomanda di assumere il prodotto ai pasti o subito dopo i pasti con un bicchiere d'acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

Il prodotto è controindicato:

- nei pazienti con reazioni di ipersensibilità nota al paracetamolo, all'ibuprofene, ad altri FANS o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- nei pazienti con alcolismo, in quanto l'ingestione cronica di quantità eccessive di alcool può predisporre i pazienti a epatotossicità (a causa del contenuto di paracetamolo);
- nei pazienti che hanno manifestato asma, orticaria o reazioni allergiche dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o di altri FANS;
- nei pazienti con anamnesi positiva o attualmente affetti da sanguinamento gastrointestinale o ulcera peptica;
- nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA), epatica o renale (vedere paragrafo 4.4);
- nei pazienti affetti da sanguinamento cerebrovascolare o altro sanguinamento attivo;
- nei pazienti affetti da disturbi dell'emopoiesi;
- durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Questo prodotto non deve essere assunto con altri prodotti contenenti paracetamolo, ibuprofene, acido acetilsalicilico, salicilati o con altri farmaci antinfiammatori (FANS), se non su indicazione del medico (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### *Compromissione epatica*

L'assunzione di paracetamolo in dosi superiori a quelle raccomandate può provocare epatotossicità e persino insufficienza epatica e morte. Inoltre i pazienti con compromissione della funzionalità epatica o storia di epatopatie oppure quelli sottoposti a terapie a lungo termine con ibuprofene o paracetamolo devono essere sottoposti regolarmente a un monitoraggio della funzionalità epatica, in quanto è stato segnalato un effetto lieve e transitorio dell'ibuprofene sugli enzimi epatici.

Sebbene siano rare, con l'uso di ibuprofene così come di altri FANS, sono state riportate reazioni epatiche gravi, inclusi ittero e casi di epatite fatale. Se i valori degli esami epatici risultano persistentemente alterati o peggiorati, se si sviluppano segni clinici e sintomi riconducibili a epatopatia o se si verificano manifestazioni sistemiche (ad es. eosinofilia, rash, ecc.), il trattamento con ibuprofene deve essere interrotto. È stato evidenziato che entrambi i principi attivi, ma in particolare il paracetamolo, causano epatotossicità e anche insufficienza epatica.

I pazienti che consumano regolarmente quantità di alcool in eccesso rispetto a quelle raccomandate non devono assumere questo medicinale.

#### *Compromissione renale*

Il paracetamolo può essere utilizzato senza alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti affetti da nefropatie croniche. Il rischio di tossicità del paracetamolo nei pazienti affetti da insufficienza renale da moderata a severa è minimo. Tuttavia, a causa del contenuto di ibuprofene, si raccomanda cautela quando si inizia il trattamento con ibuprofene in pazienti disidratati. I due metaboliti principali dell'ibuprofene vengono eliminati prevalentemente con le urine e la compromissione della funzionalità renale può provocarne l'accumulo. Non si conosce la rilevanza di questo dato. È stato evidenziato che i FANS causano nefrotossicità in varie forme: nefrite interstiziale, sindrome nefritica e insufficienza renale. La

compromissione renale derivante dall'uso di ibuprofene è generalmente reversibile. Nei pazienti affetti da compromissione renale, cardiaca o epatica, in quelli che assumono diuretici e ACE-inibitori e negli anziani, è necessaria una particolare attenzione poiché l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei può provocare deterioramento della funzionalità renale. In questi pazienti la dose deve essere più bassa possibile ed è necessario monitorare la funzionalità renale.

#### Uso combinato di ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina, farmaci antinfiammatori e diuretici tiazidici

L'uso concomitante di un farmaco che inibisce l'ACE (ACE-inibitore o antagonista del recettore dell'angiotensina), di un farmaco antinfiammatorio (FANS o inibitore della COX-2) e di un diuretico tiazidico aumenta il rischio di compromissione renale (sono inclusi i prodotti a combinazione fissa che contengono più di una classe di farmaci). L'uso combinato di questi medicinali deve essere accompagnato da un più attento monitoraggio della creatinina sierica, in particolare all'inizio dell'assunzione concomitante. La combinazione di farmaci di queste tre classi deve essere utilizzata con cautela, in particolare nei pazienti anziani o in quelli con compromissione renale preesistente.

#### *Anziani*

Per i pazienti anziani che devono essere sottoposti a una terapia a base di paracetamolo non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio indicato. Se la terapia deve essere seguita per oltre 10 giorni, i pazienti devono consultare il medico per il monitoraggio delle loro condizioni di salute; non è tuttavia necessaria alcuna riduzione del dosaggio raccomandato. Si deve comunque prestare attenzione all'uso di ibuprofene, il quale non deve essere preso da adulti di età superiore ai 65 anni senza considerare le comorbidità e gli altri medicinali concomitanti, a causa di un maggiore rischio di effetti avversi, in particolare insufficienza cardiaca, ulcera gastrointestinale e compromissione renale.

#### *Effetti ematologici*

Raramente sono state segnalate discrasie ematiche. I pazienti sottoposti a terapie a lungo termine con ibuprofene devono sottoporsi a monitoraggio ematologico regolare.

#### Difetti della coagulazione

L'ibuprofene, come altri FANS, può inibire l'aggregazione piastrinica. È stato dimostrato che nei soggetti normali l'ibuprofene prolunga il tempo di sanguinamento (che resta comunque nel range di normalità). Dal momento che l'effetto di prolungamento del sanguinamento può risultare aumentato in pazienti con concomitanti difetti dell'emostasi, i prodotti contenenti ibuprofene devono essere utilizzati con cautela nei soggetti con difetti intrinseci della coagulazione e in quelli sottoposti a terapie anticoagulanti.

#### *Eventi gastrointestinali*

Con l'uso di FANS sono state riscontrate ulcere, perforazione o abbondante sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore. I rischi aumentano in modo proporzionale alla dose e alla durata del trattamento e sono più comuni nei pazienti di età superiore ai 65 anni. Alcuni pazienti manifestano dispepsia, bruciore di stomaco, nausea, gastralgia o diarrea. Questi rischi sono minimi quando il prodotto viene utilizzato per pochi giorni e alle dosi prescritte.

I prodotti contenenti ibuprofene devono essere utilizzati con cautela, alla dose minima efficace e per il minor tempo possibile nei pazienti con storia di emorragia o ulcera gastrointestinale, in quanto la loro condizione potrebbe aggravarsi.

A causa del contenuto di ibuprofene, questo medicinale deve essere somministrato con cautela ai pazienti con storia di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn) e ai pazienti affetti da porfiria e varicella.

L'assunzione di questo prodotto deve essere interrotta in caso di evidenze riconducibili a sanguinamento gastrointestinale.

Anche l'uso concomitante di acido acetilsalicilico e FANS aumenta il rischio di eventi avversi gastrointestinali seri.

#### *Eventi trombotici cardiovascolari*

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es.  $\leq$  1200 mg/die) siano associate a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

I rischi sono descritti come minimi alle dosi giornaliere massime pari a 1200 mg di ibuprofene. La dose massima giornaliera raccomandata per questo medicinale è 900 mg.

(La revisione dell'Agenzia Europea per i Medicinali stabilisce la positività del rapporto beneficio-rischio dei FANS non selettivi, ottobre 2006)

Anche i pazienti affetti da patologie cardiovascolari o con fattori di rischio per malattie cardiovascolari possono essere maggiormente a rischio. Per ridurre al minimo il potenziale rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti che assumono un FANS, in particolare in quelli con fattori di rischio cardiovascolare, è necessario utilizzare la dose minima efficace per il minor tempo possibile.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (II-III classe NYHA), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene soltanto dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (2400 mg/die).

Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene.

#### Ipertensione:

I FANS possono provocare l'insorgenza di ipertensione o il peggioramento di una ipertensione preesistente. I pazienti che assumono medicinali antipertensivi in concomitanza con FANS potrebbero essere soggetti a una riduzione della risposta antipertensiva. Si consiglia cautela nella prescrizione di FANS ai pazienti affetti da ipertensione. È necessario monitorare attentamente la pressione arteriosa all'inizio del trattamento con i FANS e successivamente a intervalli regolari.

#### Insufficienza cardiaca

Sono stati osservati ritenzione di liquidi ed edema in alcuni pazienti che assumono FANS, pertanto si consiglia cautela nel trattamento di pazienti affetti da ritenzione di liquidi o insufficienza cardiaca.

#### *Reazioni cutanee severe*

Sono state segnalate raramente reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali, tra cui dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica in associazione all'uso di FANS (vedere paragrafo 4.8). Questi eventi avversi seri sono idiosincrasici ed indipendenti dalla dose o dalla durata di utilizzo del prodotto. I pazienti sembrano essere a più alto rischio nelle prime fasi della terapia: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti ibuprofene. Ibuprofene deve essere sospeso alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee severe, come eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### *Asma preesistente*

I prodotti contenenti ibuprofene non devono essere somministrati a pazienti con asma allergica da acido acetilsalicilico e devono essere utilizzati con cautela nei pazienti affetti da asma preesistente.

## *Effetti oftalmici*

Con l'uso di FANS sono stati osservati effetti avversi di tipo oftalmico, di conseguenza i pazienti che manifestano disturbi della vista durante il trattamento con prodotti contenenti ibuprofene devono essere sottoposti a un esame oculistico.

## *Meningite asettica*

Solo raramente la meningite asettica è stata segnalata in relazione a prodotti contenenti ibuprofene, generalmente (ma non sempre) in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) o altre patologie del tessuto connettivo.

## *Potenziali interferenze con le analisi di laboratorio*

Il paracetamolo non interferisce con i risultati delle analisi di laboratorio se effettuate con gli attuali sistemi di analisi. Tuttavia vi sono alcuni metodi che potrebbero subire tale interferenza, come indicato di seguito.

### Analisi delle urine:

Il paracetamolo in dosi terapeutiche può interferire con la determinazione dell'acido 5-idrossiindolacetico (5HIAA), causando risultati falsi positivi. La possibilità di errori può essere eliminata evitando l'assunzione di paracetamolo alcune ore prima e durante la raccolta del campione di urine.

### Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

Tachifene può mascherare i sintomi di infezione, cosa che potrebbe ritardare l'avvio di un trattamento adeguato e peggiorare pertanto l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando Tachifene è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

## *Precauzioni speciali*

Al fine di evitare un aggravamento della patologia o l'insufficienza surrenalica, i pazienti sottoposti a terapia cronica a base di corticosteroidi devono sospenderla in modo graduale (e non improvviso) quando al loro programma terapeutico vengono aggiunti prodotti contenenti ibuprofene.

Vi sono alcune evidenze del fatto che gli inibitori della ciclo-ossigenasi e/o della sintesi delle prostaglandine possono compromettere la fertilità femminile agendo sull'ovulazione. Questa condizione è reversibile con l'interruzione del trattamento.

Si consiglia cautela se il paracetamolo viene somministrato in concomitanza con flucloxacillina a causa dell'aumentato rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA), in particolare nei pazienti con grave compromissione renale, sepsi, malnutrizione e altre fonti di carenza di glutazione (ad es. alcolismo cronico), così come in quelli che utilizzano le dosi massime giornaliere di paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, inclusa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria.

Una compressa rivestita con film contiene 3,81 mg di lattosio, per un totale di 22,86 mg di lattosio per dose giornaliera massima raccomandata. I pazienti affetti da rari problemi ereditari d'intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Per il paracetamolo sono state rilevate le seguenti interazioni con altri medicinali:

- farmaci anticoagulanti (warfarin) - può essere necessaria una riduzione del dosaggio se il paracetamolo e gli anticoagulanti vengono assunti per un periodo di tempo prolungato.

- l'assorbimento del paracetamolo è incrementato dalle sostanze che favoriscono lo svuotamento gastrico, ad esempio la metoclopramide.
- l'assorbimento del paracetamolo è ridotto dalle sostanze che riducono lo svuotamento gastrico, ad esempio la propantelina, gli antidepressivi con proprietà anticolinergiche e gli analgesici narcotici.
- il paracetamolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche di cloramfenicolo.
- il rischio di tossicità del paracetamolo può essere maggiore nei pazienti che assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici o gli induttori degli enzimi microsomiali epatici, come l'alcool o gli anticonvulsivanti.
- la somministrazione concomitante di probenecid può influire sull'escrezione del paracetamolo e alterarne le concentrazioni plasmatiche.
- la colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo se viene somministrata entro 1 ora dalla sua assunzione.
- nei pazienti sottoposti a trattamento con isoniazide in monoterapia o con altri farmaci per la tubercolosi è stata segnalata epatotossicità grave a dosi terapeutiche o con sovradosaggi moderati di paracetamolo.
- dopo l'uso di paracetamolo in un paziente che assumeva zidovudina e cotrimossazolo si è verificata epatotossicità grave.
- Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).
- 

Per l'ibuprofene sono state rilevate le seguenti interazioni con altri medicinali:

- anticoagulanti, compreso il warfarin: l'ibuprofene interferisce con la stabilità dell'INR e può aumentare il rischio di sanguinamento grave e in alcuni casi di emorragia fatale, in particolare a carico del tratto gastrointestinale. I pazienti che assumono warfarin possono assumere ibuprofene soltanto se assolutamente necessario e sotto stretto monitoraggio.
- l'ibuprofene può ridurre la clearance renale e aumentare la concentrazione plasmatica del litio.
- l'ibuprofene può ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori, dei beta-bloccanti e dei diuretici e causare natriuresi e iperkaliemia nei pazienti sottoposti a questi trattamenti.
- l'ibuprofene riduce la clearance del metotrexato.
- l'ibuprofene può aumentare i livelli plasmatici di glicosidi cardiaci.
- l'ibuprofene può aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale, in particolare se assunto con corticosteroidi.
- l'ibuprofene può prolungare il tempo di sanguinamento nei pazienti trattati con zidovudina.
- l'ibuprofene può anche interagire con il probenecid, i medicinali antidiabetici e la fenitoina.
- l'ibuprofene può anche interagire con il tacrolimus, la ciclosporina, le sulfaniluree e gli antibiotici chinolonici.

#### *Acido acetilsalicilico*

La somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'extrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

Questo prodotto può interferire con alcuni medicinali, tra cui:

- warfarin, un medicinale utilizzato per la prevenzione dei coaguli ematici;
- medicinali per il trattamento dell'epilessia o degli attacchi convulsivi;
- cloramfenicolo, un antibiotico utilizzato per il trattamento delle infezioni dell'occhio e dell'orecchio;
- probenecid, un medicinale utilizzato per il trattamento della gotta;
- zidovudina, un medicinale utilizzato per il trattamento dell'HIV (il virus che causa l'AIDS);

- medicinali utilizzati per il trattamento della tubercolosi, come l'isoniazide;
- acido acetilsalicilico, salicilati o altri FANS;
- medicinali per il trattamento dell'ipertensione o di altre patologie cardiache;
- diuretici, anche noti come pillole dell'acqua;
- litio, un medicinale utilizzato per il trattamento di alcune tipologie di depressione;
- metotrexato, un medicinale utilizzato per il trattamento dell'artrite e di alcuni tipi di cancro;
- corticosteroidi, come il prednisone e cortisone.

I medicinali sopra indicati potrebbero influire sull'azione corretta di questo medicinale o potrebbero subirne l'influenza.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non si ha esperienza sull'uso dell'associazione paracetamolo e ibuprofene nelle donne in gravidanza. Sono state segnalate anomalie congenite in associazione alla somministrazione di FANS, sebbene non si hanno evidenze in merito a effetti avversi derivanti dal trattamento con paracetamolo in gravidanza.

Questo prodotto è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza, in particolare negli ultimi giorni prima della data prevista per il parto.

Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, il paracetamolo può essere usato durante la gravidanza, tuttavia dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile.

Inoltre non si dispone di un'esperienza sufficiente in merito alla sicurezza d'uso dell'ibuprofene nelle donne in gravidanza. Pertanto questo medicinale non dovrebbe essere utilizzato nei primi 6 mesi di gravidanza, a meno che i potenziali benefici per la paziente siano superiori agli eventuali rischi per il feto, ed è controindicato negli ultimi tre mesi di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

##### Allattamento

Il paracetamolo è escreto nel latte materno ma in quantità non clinicamente significative e i dati pubblicati non indicano controindicazioni per l'allattamento.

L'ibuprofene e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno in quantità molto ridotte. Non sono noti effetti nocivi sui lattanti.

Alla luce delle evidenze sopra indicate, non è necessario interrompere l'allattamento in caso di trattamento a breve termine alla dose raccomandata di questo medicinale.

##### Fertilità

L'uso del prodotto può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato per le donne che desiderano concepire. Nelle donne che hanno difficoltà di concepimento o sottoposte ad accertamenti sull'infertilità deve essere presa in considerazione la sospensione dell'uso del prodotto.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Questo prodotto non altera o altera solo in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli studi clinici svolti su questo prodotto non hanno individuato effetti indesiderati diversi da quelli noti per il paracetamolo o l'ibuprofene in monoterapia.

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione:

1. Molto Comune ( $\geq 1/10$ );
2. Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
3. Non Comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );
4. Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );
5. Molto Raro ( $< 1/10.000$ )
6. Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	<p><b>Non Comuni:</b> riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito. Sebbene non sia stata stabilita alcuna relazione causale, durante il trattamento con il medicinale sono stati riportati episodi di sanguinamento (ad es. epistassi, menorragia).</p> <p><b>Molto Rari:</b> a seguito dell'uso di paracetamolo sono stati riportati disturbi del sistema ematopoietico (agranulocitosi, anemia, anemia aplastica, anemia emolitica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia e trombocitopenia con o senza porpora), non necessariamente correlati con il medicinale.</p>
<b>Patologie cardiache</b>	<p><b>Comuni:</b> edema, ritenzione di liquidi; in genere la ritenzione di liquidi si risolve tempestivamente con l'interruzione del medicinale.</p> <p><b>Molto Rari:</b> sono state segnalate palpitazioni, tachicardia, aritmia e altre disritmie cardiache. In associazione all'assunzione di FANS sono state segnalate ipertensione e insufficienza cardiaca .</p>
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	<p><b>Comuni:</b> tinnito (per i medicinali contenenti ibuprofene).</p> <p><b>Molto Rari:</b> vertigini.</p>
<b>Patologie dell'occhio</b>	<p><b>Non Comuni:</b> ambliopia, visione offuscata e/o diminuita, scotoma e/o variazione della visione dei colori. I pazienti che manifestano disturbi oculari devono essere sottoposti a un esame oculistico comprensivo di test del campo visivo centrale.</p>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<p><b>Comuni:</b> dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea, fastidio allo stomaco e vomito.</p> <p><b>Non Comuni:</b> flatulenza e costipazione, ulcera peptica, perforazione o emorragia gastrointestinale, con sintomi di melena ed ematemesi in alcuni casi fatali, in particolare negli anziani. A seguito della somministrazione sono state segnalate stomatite ulcerosa ed esacerbazione della colite ulcerosa e del morbo di Crohn. Con minore frequenza è stata rilevata gastrite e segnalata pancreatite.</p>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<p><b>Molto Rari:</b> affaticamento e malessere.</p>
<b>Patologie epatobiliari</b>	<p><b>Molto Rari:</b> funzionalità epatica anormale, epatite e ittero. Il sovradosaggio di paracetamolo può causare insufficienza epatica acuta, insufficienza epatica, necrosi epatica e lesione al fegato.</p>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<p><b>Non Comuni:</b> sono state segnalate altre reazioni allergiche per cui non è stata stabilita una relazione causale. Malattia da siero, sindrome da lupus eritematoso, porpora di Schönlein-Henoch, angioedema</p> <p><b>Molto Rari:</b> sono state riportate reazioni da ipersensibilità, compresi cute eruzione cutanea e sensibilità crociata con i farmaci simpaticomimetici.</p>
<b>Esami diagnostici</b>	<p><b>Comuni:</b> alanina aminotransferasi aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata e prove di funzionalità epatica anormale con il paracetamolo. Creatinina ematica aumentata e urea ematica aumentata.</p> <p><b>Non Comuni:</b> aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, creatinfosfochinasi ematica aumentata, emoglobina ridotta e conta delle piastrine aumentata.</p>

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	<p><b>Non Comuni:</b> ginecomastia, reazione ipoglicemica.</p> <p><b>Molto Rari:</b> in un caso di acidosi metabolica, il rapporto di causalità è rimasto dubbio dato che era stato assunto più di un farmaco. L'acidosi metabolica si è presentata a seguito dell'assunzione di 75 grammi di paracetamolo, 1,95 grammi di acido acetilsalicilico e una piccola quantità di detergente domestico liquido. Il paziente aveva anche una storia di crisi convulsive che, secondo gli autori, potrebbe aver contribuito all'aumento del livello di lattato indicatore di acidosi metabolica. Gli effetti indesiderati di tipo metabolico comprendevano ipokaliemia. Effetti indesiderati di tipo metabolico, compresa acidosi metabolica, sono stati segnalati a seguito di un massiccio sovradosaggio di paracetamolo.</p>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<p><b>Comuni:</b> capogiri, cefalea, nervosismo.</p> <p><b>Non Comuni:</b> depressione, insonnia, confusione, labilità emotiva, sonnolenza, meningite asettica con febbre e coma.</p> <p><b>Rari:</b> parestesia, allucinazioni, sogni anormali.</p> <p><b>Molto Rari:</b> stimolazione paradossa, neurite ottica, capacità psicomotorie compromesse, disturbo extrapiramidale, tremore e convulsioni.</p>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<p><b>Non Comuni:</b> ritenzione urinaria.</p> <p><b>Molto Rari:</b> nefrotossicità in varie forme, comprese nefrite interstiziale, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta e cronica. Gli effetti indesiderati renali vengono riscontrati più di frequente a seguito di sovradosaggio, abuso cronico (spesso con diversi analgesici) o in associazione a epatotossicità correlata al paracetamolo. In genere la necrosi tubulare acuta si manifesta in associazione ad insufficienza epatica, ma in rari casi si è manifestata singolarmente. Anche un possibile aumento del rischio di carcinoma a cellule renali è stato associato all'uso cronico di paracetamolo. Uno studio caso-controllo condotto su pazienti affetti da nefropatia in stadio terminale ha suggerito che l'assunzione di paracetamolo a lungo termine può aumentare in modo significativo il rischio di nefropatia in stadio terminale, in particolare nei pazienti che ne assumono più di 1.000 mg al giorno.</p>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<p><b>Non Comuni:</b> addensamento delle secrezioni del tratto respiratorio.</p> <p><b>Molto Rari:</b> reattività respiratoria, che include: asma, esacerbazione di asma, broncospasmo e dispnea.</p>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<p><b>Comuni:</b> eruzione cutanea (anche di tipo maculopapulare), prurito.</p> <p><b>Molto Rari:</b> iperidrosi, porpora e fotosensibilità. Sono stati segnalati casi molto rari di reazioni cutanee gravi quali dermatite esfoliativa e reazioni bollose, compresi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.</p> <p><b>Non nota:</b> reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)</p>

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

###### Paracetamolo:

A seguito di sovradosaggio di paracetamolo possono verificarsi lesioni epatiche e anche insufficienza epatica. I sintomi del sovradosaggio di paracetamolo nelle prime 24 ore includono pallore, nausea, vomito, anoressia e dolore addominale. Il danno epatico può manifestarsi tra 12 e 48 ore dopo l'assunzione. Possono verificarsi anche anomalie del metabolismo del glucosio e acidosi metabolica. In caso di avvelenamento

grave, l'insufficienza epatica può progredire in encefalopatia, coma e morte. L'insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta può svilupparsi in assenza di un danno epatico grave. Sono state segnalate aritmie cardiache. È possibile il verificarsi di danno epatico in adulti che hanno assunto quantità pari o superiori a 10 g di paracetamolo, a causa dell'eccesso di un metabolita tossico.

#### Ibuprofene

I sintomi comprendono nausea, dolore addominale, vomito, capogiri, convulsioni e, raramente, perdita di coscienza. Le manifestazioni cliniche che possono derivare dal sovradosaggio di ibuprofene sono depressione del sistema nervoso centrale e dell'apparato respiratorio.

In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica.

### **Trattamento**

#### Paracetamolo:

Il trattamento tempestivo è essenziale nella gestione del sovradosaggio di paracetamolo anche in assenza di sintomi evidenti, a causa dei rischi di lesioni epatiche che possono manifestarsi anche ore o giorni dopo. È consigliato un trattamento medico immediato per tutti i pazienti che abbiano ingerito quantità pari o superiori a 7,5 g di paracetamolo nelle 4 ore precedenti. Deve essere presa in considerazione l'esecuzione di una lavanda gastrica. È necessario trattare il danno epatico al più presto e in modo specifico con un antidoto quale acetilcisteina (per endovena) o metionina (per via orale).

L'acetilcisteina è più efficace se somministrata nelle 8 ore successive al sovradosaggio e l'effetto si riduce progressivamente tra le 8 e le 16 ore. In passato si riteneva che iniziare il trattamento oltre 15 ore dopo il sovradosaggio non fosse di alcun beneficio e che potesse incrementare il rischio di encefalopatia epatica. Tuttavia è stata dimostrata la sicurezza della somministrazione tardiva e gli studi svolti sui pazienti trattati fino a 36 ore dopo l'ingestione suggeriscono che è possibile ottenere risultati positivi anche oltre le 15 ore. Inoltre è stato dimostrato che la somministrazione endovenosa di acetilcisteina a pazienti che hanno già sviluppato insufficienza epatica fulminante ne riduce la morbilità e la mortalità.

Deve essere somministrata per via endovenosa in 15 minuti una dose iniziale pari a 150 mg/kg di acetilcisteina in 200 ml di glucosio 5%, seguita da un'infusione endovenosa di 50 mg/kg in 500 ml di glucosio 5% in 4 ore e quindi da 100 mg/kg in 1 litro di glucosio 5% in 16 ore. Per i bambini è necessario modificare il volume dei liquidi somministrati per via endovenosa.

La metionina viene somministrata per via orale in una dose pari a 2,5 g ogni 4 ore, fino a 10 g. Il trattamento con la metionina deve essere intrapreso entro 10 ore dall'ingestione del paracetamolo, altrimenti risulterà inefficace e potrebbe aggravare il danno epatico.

Gli eventuali sintomi gravi potrebbero manifestarsi fino a 4 o 5 giorni dopo il sovradosaggio e i pazienti devono essere seguiti con attenzione per un periodo prolungato.

#### Ibuprofene:

In caso di sovradosaggio acuto, è necessario svuotare lo stomaco provocando il vomito o con una lavanda gastrica. Se è trascorsa più di un'ora dall'ingestione, è probabile che venga recuperata una quantità molto ridotta di farmaco. Dal momento che il prodotto è acido e viene escreto nelle urine, in teoria può essere di beneficio somministrare alcali e stimolare la diuresi. Oltre alle misure di supporto, l'utilizzo di carbone attivo per via orale può essere utile per ridurre l'assorbimento e il riassorbimento delle compresse di ibuprofene.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Codice ATC:** N02BE51 – Sistema Nervoso, analgesici. Altri analgesici e antipiretici; anilidi; Paracetamolo, combinazioni esclusi psicoletici.

## Meccanismo d'azione

Sebbene il meccanismo e la sede dell'azione analgesica del paracetamolo non siano stati definiti con esattezza, sembra che induca l'analgesia innalzando la soglia del dolore. Il possibile meccanismo potrebbe implicare l'inibizione della via dell'ossido nitrico mediata da diversi recettori dei neurotrasmettitori, compresi l'N-metil-D-aspartato e la sostanza P.

L'ibuprofene è un derivato dell'acido propionico con attività analgesica, antinfiammatoria e antipiretica. Gli effetti terapeutici del farmaco, in quanto FANS, derivano dall'effetto di inibizione svolto sull'enzima ciclo-ossigenasi, che comporta la riduzione della sintesi delle prostaglandine.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400 mg di ibuprofene assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano o sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

Si ritiene che l'esatto meccanismo d'azione dell'ibuprofene consista nell'inibizione periferica della ciclo-ossigenasi e nella conseguente inibizione della sintesi delle prostaglandine.

## *Studi clinici*

Con la combinazione dei due principi attivi sono stati condotti studi randomizzati in doppio cieco utilizzando il modello del dolore acuto post-operatorio dentale .

Tali studi hanno dimostrato che:

- Nelle 48 ore, Tachifene ha mostrato un effetto più rapido rispetto ai singoli principi attivi, ed ha esercitato un'analgesia superiore rispetto alla stessa dose giornaliera di paracetamolo ( $p=0,007$  a riposo,  $p=0,006$  in attività) e ibuprofene ( $p=0,003$  a riposo,  $p=0,007$  in attività)
- Tutte e tre le dosi valutate (mezza compressa, una compressa e due compresse) sono state efficaci in confronto al placebo ( $p=0,004-0,002$ ) e la dose più elevata [2 compresse] ha mostrato la maggiore percentuale di risposta (50%), i punteggi più bassi relativi al massimo del dolore sulla VAS, il maggior tempo prima di ricorrere ai medicinali di pronto intervento e la più bassa percentuale di pazienti che vi ha fatto ricorso. Tutti questi parametri sono stati significativamente diversi rispetto al placebo ( $p<0,05$ ).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il paracetamolo e l'ibuprofene vengono prontamente assorbiti dal tratto gastrointestinale con il picco di concentrazione plasmatica tra circa 10 e 60 minuti dopo la somministrazione orale.

La velocità di assorbimento della combinazione paracetamolo e ibuprofene è leggermente ritardata in caso di assunzione a stomaco pieno.

### Distribuzione

Il medicinale, come tutti i prodotti che contengono paracetamolo, si distribuisce nella maggior parte dei tessuti corporei.

L'ibuprofene si lega fortemente (90-99%) alle proteine plasmatiche.

## Biotrasformazione

Il paracetamolo è ampiamente metabolizzato nel fegato ed escreto con le urine, principalmente come glucuronide inattivo e coniugati solfati. Meno del 5% viene escreto in forma immodificata. I metaboliti del paracetamolo comprendono un minore intermedio idrossilato dotato di attività epatotossica. Tale intermedio attivo viene detossificato mediante coniugazione con il glutatione, ma può accumularsi a seguito di sovradosaggio di paracetamolo e, se non trattato, può provocare danni epatici gravi talora irreversibili.

Il metabolismo del paracetamolo è diverso nei lattanti prematuri, nei neonati e nei bambini piccoli rispetto agli adulti, poiché il coniugato solfato è predominante.

L'ibuprofene è ampiamente metabolizzato in composti inattivi nel fegato, principalmente per glucuronidazione.

Le vie metaboliche del paracetamolo e dell'ibuprofene sono distinte e non dovrebbero verificarsi interazioni farmacologiche nel caso in cui il metabolismo di uno influisca su quello dell'altro. Uno studio formale svolto utilizzando enzimi epatici umani al fine di approfondire questa possibilità non è riuscito ad evidenziare alcuna potenziale interazione farmacologica sulle vie metaboliche.

In un altro studio, è stato analizzato l'effetto dell'ibuprofene sul metabolismo ossidativo del paracetamolo in volontari sani a digiuno. I risultati dello studio hanno indicato che l'ibuprofene non altera la quantità di paracetamolo sottoposta a metabolismo ossidativo, poiché la quantità di paracetamolo e dei suoi metaboliti (paracetamolo-glutatione, -mercapturato, -cisteina, -glucuronide e -solfato) è risultata simile nella somministrazione del paracetamolo da solo rispetto alla somministrazione concomitante con ibuprofene (come combinazione fissa Tachifene ). Questo studio esclude altri rischi epatici derivanti dal metabolita epatotossico NAPQI del paracetamolo, in caso di somministrazione con l'ibuprofene.

## Eliminazione

L'emivita di eliminazione del paracetamolo è compresa tra 1 e 3 ore circa.

I metaboliti inattivi e una ridotta quantità di ibuprofene in forma immodificata vengono escreti rapidamente e completamente dai reni, con il 95% della dose somministrata eliminata attraverso le urine nelle quattro ore successive all'ingestione. L'emivita di eliminazione dell'ibuprofene è di circa 2 ore.

## Relazione farmacocinetica

Uno studio specifico volto ad approfondire gli eventuali effetti del paracetamolo sulla clearance plasmatica dell'ibuprofene e viceversa non ha individuato alcuna interazione farmacologica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il profilo di sicurezza tossicologico dell'ibuprofene e del paracetamolo è stato stabilito attraverso sperimentazioni su animali. Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo. Non vi sono nuovi dati preclinici rilevanti, oltre a quelli già contenuti nel presente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Amido di mais  
Amido di mais pregelatinizzato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato  
Talco

Bianco Opadry OY-LS-58900 contenente:

- HPMC 2910/Ipromellosa 15cP (E464)
- Lattosio monoidrato
- Titanio diossido (E171)
- Macrogol/PEG 4000
- Sodio citrato diidrato (E331)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene 8, 10, 16, 20, 24, 30 o 32 compresse rivestite con film contenute in blister composti da PVC 250 µm e alluminio 20 µm.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A  
Viale Amelia 70  
00181 Roma

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042896011 - "500mg/150mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister PVC/Al  
042896023 - "500mg/150mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/Al  
042896035 - "500mg/150mg compresse rivestite con film" 16 compresse in blister PVC/Al  
042896047 - "500mg/150mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/Al  
042896050 - "500mg/150mg compresse rivestite con film" 24 compresse in blister PVC/Al  
042896062 - "500mg/150mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/Al  
042896074 - "500 mg/150mg compresse rivestite con film" 32 compresse in blister PVC/Al

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/03/2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

|

Agenzia Italiana del Farmaco