

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MODAFEN GRIP, 200 mg + 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*) i 5,0 mg fenylefryny chlorowodoru (*Phenylephrini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Opis: białe lub białawe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 10,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Modafen Grip jest przeznaczony do złagodzenia objawów przeziębienia i grypy z towarzyszącym przekrwieniem błony śluzowej w tym bólem, bólem głowy, gorączką, bólem gardła, niedrożnością nosa i zatok.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do podawania doustnego i wyłącznie do stosowania krótkotrwałego.

Działania niepożądane można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów. Jeśli u osób dorosłych objawy będą się utrzymywały lub nasilały się, lub jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego dłużej niż przez 3-5 dni, zalecane jest skonsultować się z lekarzem.

Jeśli u młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) istnieje potrzeba przyjmowania tego produktu leczniczego dłużej niż 3 dni lub gdy objawy nasilały się, zaleca się pacjentom skonsultować się z lekarzem.

Zalecana dawka to dwie tabletki co 8 godzin. Przerwa między dawkami powinna wynosić co najmniej 4 godziny i nie należy przekraczać sześciu tabletek w ciągu 24 godzin.

Produkt leczniczy nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Osoby w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku dawkowanie jest takie samo jak u osób dorosłych, jednak konieczna jest zwiększona ostrożność (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków. W przypadku przyjęcia z posiłkiem lub tuż po posiłku działanie produktu może ulec opóźnieniu. Jednak stosowanie z posiłkiem poprawia tolerancję produktu leczniczego i zmniejsza prawdopodobieństwo występowania dolegliwości ze strony układu pokarmowego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- U pacjentów, u których wcześniej wystąpiły reakcje nadwrażliwości (np. astma, zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) w odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ);
- Krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ;
- Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka lub krwotoki w wywiadzie (dwa lub więcej odrębne epizody lub potwierdzenie owrzodzenia lub krwawienia);
- Ciężka postać nadciśnienia tętniczego, ciężka niewydolność nerek lub wątroby, ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4);
- Zaburzenia krzepnięcia krwi oraz hematopoezy;
- Trzeci trymestr ciąży;
- Nadczynność tarczycy;
- Cukrzyca;
- Jaskra pierwotna z zamkniętym kątem przesączania;
- Zatrzymanie moczu;
- Guz chromochłonny;
- U pacjentów, którzy obecnie stosują trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub inne leki sympatykomimetyczne, leki beta-adrenolityczne oraz u pacjentów, którzy obecnie stosują lub stosowali w ciągu ostatnich dwóch tygodni inhibitory monoaminooksydazy (MAO).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ibuprofen

Działania niepożądane można zminimalizować przez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów (patrz poniżej – ryzyko dla przewodu pokarmowego oraz układu krążenia).

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku występuje zwiększona częstość działań niepożądanych po podaniu NLPZ, w szczególności w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2).

Krwawienie, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego

NLPZ należy podawać ostrożnie pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna), ponieważ stany te mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Krwawienie, owrzodzenie lub perforację przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem, opisywano po zastosowaniu wszystkich NLPZ w każdym momencie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub bez oraz zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie. Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego jest większe wraz ze

zwiększaniem dawek NLPZ, u pacjentów z wrzodami w wywiadzie, szczególnie jeśli były one powikłane krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U takich pacjentów leczenie należy zacząć od najmniejszej dostępnej dawki.

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych oraz u pacjentów długotrwale leczonych małymi dawkami (przeciwpłytkowymi) kwasu acetylosalicylowego lub innymi lekami, które mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.5), należy rozważyć jednoczesne zastosowanie leków osłaniających takich jak mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej.

Pacjenci, u których wystąpiło toksyczne działanie na przewód pokarmowy, szczególnie osoby w podeszłym wieku, powinni zgłaszać lekarzowi wszelkie nietypowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), w szczególności w początkowych etapach leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwpłytkowe takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Jeśli u pacjentów stosujących ibuprofen wystąpi krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, produkt należy odstawić.

Inne NLPZ

Należy unikać stosowania tego produktu leczniczego jednocześnie z innymi NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (patrz punkt 4.5).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i naczynia mózgowe

Wymagane jest zachowanie ostrożności przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) niewydolnością serca, ponieważ opisywano zatrzymywanie płynów, nadciśnienie tętnicze oraz obrzęki związane z leczeniem NLPZ.

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np. ≤ 1200 mg/dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych.

W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (NYHA II-III), rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych leczenie ibuprofenem należy stosować po jego starannym rozważeniu, przy czym należy unikać stosowania w dużych dawkach (2400 mg/dobę).

Należy także starannie rozważyć włączenie długotrwałego leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane są duże dawki ibuprofenu (2400 mg/dobę).

Ciężkie reakcje skórne

Bardzo rzadko po zastosowaniu NLPZ opisywano ciężkie, niekiedy zakończone zgonem, reakcje skórne, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że pacjenci są bardziej narażeni na tego typu reakcje we wczesnym etapie leczenia: ujawnienie reakcji w większości przypadków następuje w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Zgłaszano przypadki ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) związane ze stosowaniem produktów zawierających ibuprofen. Należy zaprzestać przyjmowania

Modafenu Grip w chwili wystąpienia pierwszej wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości.

Maskowanie podstawowych objawów infekcji

Modafenu Grip może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia odpowiedniego leczenia, a tym samym do pogorszenia wyników zakażenia. Zaobserwowano to w przypadku poza szpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych po ospie wietrznej. Jeśli Modafenu Grip jest podawany w celu złagodzenia gorączki lub bólu związanego z zakażeniem, zaleca się monitorowanie zakażenia. W warunkach poza szpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy nie ustąpią lub nasilą się.

Układ oddechowy

U osób z czynną lub przebytą astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi może wystąpić skurcz oskrzeli.

Należy zachować wzmożoną ostrożność u pacjentów, u których występuje katar sienny, polipy nosa lub przewlekłe choroby obturacyjne dróg oddechowych, gdyż istnieje u nich zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych. Reakcje te mogą wystąpić w postaci napadów astmy (tak zwana astma analgetyczna), obrzęku Quinckego lub pokrzywki.

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) i mieszana choroba tkanki łącznej

Toczeń rumieniowaty układowy jak również mieszana choroba tkanki łącznej – zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek, ponieważ czynność nerek może ulec pogorszeniu (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Zaburzenia płodności u kobiet

Istnieją ograniczone dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet poprzez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające po zakończeniu leczenia. U kobiet mających problemy z poczęciem lub u kobiet diagnozowanych w kierunku bezpłodności należy rozważyć odstawienie ibuprofenu (patrz punkt 4.6).

Należy zachować wzmożoną ostrożność bezpośrednio po dużym zabiegu chirurgicznym.

W czasie leczenia Modafenem Grip picie napojów alkoholowych i palenie tytoniu nie jest wskazane.

Dzieci i młodzież

Istnieje ryzyko wystąpienia zaburzenia czynności nerek u odwodnionych dzieci i młodzieży.

Fenylefryna

Fenylefrynę należy stosować z ostrożnością u mężczyzn z przerostem gruczołu krokowego, ponieważ mogą mieć predyspozycje do zatrzymania moczu.

Lekarz lub farmaceuta powinni sprawdzić czy produkty zawierające substancje sympatykomimetyczne nie są jednocześnie stosowane różnymi drogami podania np. doustnie oraz miejscowo (leki stosowane do nosa, do ucha i do oka).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ibuprofen

Ibuprofenu nie należy stosować w skojarzeniu z:

- *kwasem acetylosalicylowym*: jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i ibuprofenu nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych. Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1),
- *inne NLPZ w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2*: należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej leków NLPZ, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Ibuprofen należy uważnie stosować w skojarzeniu z:

- *lekami przeciwzakrzepowymi*: NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4),
- *lekami przeciwnadciśnieniowymi i moczopędnymi (diuretykami)*: NLPZ mogą zmniejszać działanie tych leków; leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko nefrotoksyczności,
- *lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas*: jednoczesne podawanie ibuprofenu oraz leków moczopędnych oszczędzających potas może prowadzić do rozwoju hiperkaliemii (zaleca się oznaczenie stężenia potasu w surowicy),
- *kortykosteroidami*: istnieje większe ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4),
- *lekami przeciwplatekcyjnymi i selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)*: istnieje większe ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4),
- *glikozydami nasercowymi*: NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać GFR oraz zwiększać stężenie glikozydów nasercowych w osoczu,
- *litem, fenytoiną, metotreksatem, baklofenem*: istnieją dane kliniczne wskazujące, że NLPZ mogą zwiększać stężenia tych leków w osoczu,
- *cyklosporyną, takrolimusem*: mogą zwiększać ryzyko nefrotoksyczności wskutek zmniejszenia syntezy prostaglandyn w nerkach; podczas leczenia skojarzonego należy ściśle monitorować czynność nerek, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku,
- *zydowudyną*: istnieje większe ryzyko toksyczności hematologicznej, gdy NLPZ podawane są z zydowudyną; istnieją dowody dotyczące większego ryzyka wylewu krwi do stawu oraz krwiaka u osób z hemofilią oraz dodatnim wynikiem HIV otrzymujących jednocześnie leczenie zydowudyną i ibuprofenem,
- *antybiotykami chinolonowymi*: dane z badań na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych z antybiotykami chinolonowymi. U pacjentów stosujących NLPZ i antybiotyki chinolonowe może istnieć większe ryzyko wystąpienia drgawek,
- *sulfinpyrazonem, probenecydem*: ibuprofen może zmniejszać urykozuryczne (zwiększenie wydalania kwasu moczowego) działanie tych leków,
- *pochodnymi sulfonilomocznika*: jednoczesne stosowanie z ibuprofenem może zwiększać ryzyko hipoglikemii,
- *aminoglikozydami*: ibuprofen może zmniejszać klirens aminoglikozydów, dlatego po jednoczesnym ich zastosowaniu może zwiększać się ryzyko nefrotoksyczności oraz ototoksyczności,
- *mifeprystonem*: nie należy stosować NLPZ przez 8 do 12 dni od zakończenia podawania mifeprystonu, ponieważ NLPZ mogą osłabić działanie mifeprystonu.

Fenylefryna

Fenylefryny nie należy stosować w skojarzeniu z:

- *lekami przeciwdepresyjnymi*: inhibitory MAO nasilają działanie fenylefryny. Jednoczesne stosowanie fenylefryny z inhibitorami MAO i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może prowadzić do przełomu nadciśnieniowego. Fenylefryna może nasilać działanie przeciwocholinergiczne trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.
- *lekami beta-adrenolitycznymi, lekami przeciwnadciśnieniowymi, metyldopą i rezerpiną*: jednoczesne stosowanie fenylefryny z tymi lekami może prowadzić do przełomu nadciśnieniowego.

Fenylefrynę należy uważnie stosować w skojarzeniu z:

- *lekami sympatykomimetycznymi oraz lekami rozszerzającymi naczynia*: fenylefryna może niekorzystnie wchodzić w interakcje z innymi lekami sympatykomimetycznymi oraz lekami rozszerzającymi naczynia,
- *glikozydami naparstnicy*: jednoczesne stosowanie z glikozydami naparstnicy zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca,
- *alkaloidami sporyszu*: jednoczesne stosowanie z alkaloidami sporyszu (ergotamina i metyzergid) zwiększa ryzyko ergotyzmu (zatrucie alkaloidami sporyszu).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ibuprofen

Ciąża

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpłynąć na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia, wad rozwojowych serca po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Całkowite ryzyko występowania wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego wzrosło z mniej niż 1% do około 1,5%. Ryzyko to zwiększa się wraz ze wzrostem dawki oraz czasu trwania leczenia. Wykazano, że u zwierząt podanie inhibitorów syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększenia częstości przed- i po-implantacyjnych strat ciąż oraz obumarcia zarodka lub płodu. Ponadto u zwierząt leczonych inhibitorami syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy opisywano zwiększoną częstość występowania różnorodnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ibuprofenu może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może to wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto, odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego w następstwie leczenia w drugim trymestrze, które w większości przypadków ustępowały po zaprzestaniu leczenia. Dlatego podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży nie należy podawać ibuprofenu, chyba że jest to wyraźnie konieczne. Jeśli ibuprofen jest stosowany przez kobietę próbującą zajść w ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć monitorowanie przedporodowe w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po narażeniu na ibuprofen przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. Ibuprofen należy odstawić w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

Podczas trzeciego trymestru ciąży, wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narażać płód na:

- działanie toksyczne na układ krążenia i oddechowy (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
- zaburzenia czynności nerek (patrz wyżej)

matkę i noworodka pod koniec ciąży na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet przy bardzo małych dawkach;
- zahamowanie skurczów macicy skutkujące opóźnionym lub przedłużonym porodem;

- W związku z tym, Modafen Grip jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Ibuprofen i jego metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią w bardzo małych dawkach (zgodnie z jednym badaniem dzieci karmione piersią otrzymywały z mleka matki jedynie 0,0008% dawki dostosowanej do masy ciała matki). Ibuprofen może być stosowany podczas karmienia piersią przez krótki okres leczenia bólu, w związku z tym, że w mleku matki znajduje się jego minimalna ilość, ma krótki okres półtrwania i brak jest do dziś dokumentacji dotyczącej szkodliwego wpływu na niemowlęta. Nie określono bezpieczeństwa stosowania po długotrwałym podawaniu.

Płodność

Istnieją ograniczone dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet poprzez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające po zakończeniu leczenia. U kobiet mających problemy z poczęciem lub u kobiet diagnozowanych w kierunku bezpłodności należy rozważyć odstawienie ibuprofenu.

Fenylefryna

Ciąża

Ten produkt leczniczy należy stosować uważnie u pacjentów z wcześniej występującą rzucawką w wywiadzie w związku z właściwościami fenylefryny – rozszerzającym wpływem na naczynia. Fenylefryna może zmniejszać perfuzję (przepływ krwi) przez łożysko i należy stosować Modafen Grip w ciąży jedynie, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych, opublikowanych danych stosowanie fenylefryny w czasie karmienia piersią nie jest przeciwwskazane. Dane pochodzące z badań na zwierzętach sugerują, że fenylefryna może zmniejszać produkcję mleka i dlatego nie zaleca się jej stosowania na początku rozpoczynania karmienia piersią, w trakcie karmienia noworodków oraz zwłaszcza dzieci przedwcześnie urodzonych.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Modafen Grip nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w przypadku osób wrażliwych może wywołać zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów oraz aby nie obsługiwali maszyn gdy wystąpią u nich zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

W poniższych tabelach wymieniono działania niepożądane ibuprofenu i fenylefryny uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z ich częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela nr 1. Działania niepożądane ibuprofenu.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Niedokrwistość, leukopenia,

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
		trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości: pokrzywka, świąd
	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje nadwrażliwości - obrzęk twarzy, języka i krtani, anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny ² , obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Bóle głowy, zawroty głowy, szumy uszne
	Rzadko	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia oka	Rzadko	Zaburzenia wzroku, zaburzenia widzenia barw, niedowidzenie
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Kołatanie serca, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Niestrawność, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, zaparcia
	Często	Ból brzucha
	Rzadko	Wrzód żołądka, perforacja oraz krwotok z przewodu pokarmowego, smoliste stolce, krwawe wymioty
	Bardzo rzadko	Wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, żołądka oraz owrzodzenie ust, zaostrzenie choroby Crohna i zapalenia okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Różne rodzaje wysypek
	Bardzo rzadko	Reakcje pęcherzowe - zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka
	Nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), nadwrażliwość na światło,

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
		ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP).
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zapalenie pęcherza moczowego, krwimocz, zaburzenia czynności nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, ostra niewydolność nerek ³

¹ pierwsze objawy zaburzeń hematopoezy to: gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia jamy ustnej, objawy grypopodobne, silne zmęczenie, niewyjaśnione krwawienia lub siniaki

² objawy reakcji anafilaktycznej obejmują niedociśnienie, tachykardię oraz duszność

³ szczególnie podczas długotrwałego stosowania, związane ze zwiększonym stężeniem mocznika w surowicy oraz obrzękiem

Tabela nr 2. Działania niepożądane fenylefryny.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy, bezsenność
Zaburzenia oka	Nieznana	Ból oka i pieczenie, niewyraźne widzenie, światłowstręt, postać ostra jaskry z zamkniętym kątem przesączania
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Kołatanie serca
	Nieznana	Arytmie, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Podwyższone ciśnienie krwi*
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności, wymioty, biegunka

*Podczas podania dożylnego fenylefryny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano wystąpienie bradykardii odruchowej.

Najczęściej występujące działania niepożądane dotyczą układu pokarmowego. Wrzód trawienny, perforacja lub krwotok z przewodu pokarmowego, czasami ze skutkiem śmiertelnym, mogą wystąpić szczególnie u osób w podeszłym wieku.

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano występowanie obrzęku, nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności serca w związku ze stosowaniem NLPZ.

Podczas leczenia ibuprofenem pacjentów z występującymi chorobami autoimmunizacyjnymi (takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) obserwowano pojedyncze przypadki objawów aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych takich jak: sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Ibuprofen

U dzieci przyjęcie dawki większej niż 400 mg/kg mc. może wywołać objawy przedawkowania. U dorosłych, wynik odpowiedzi na dawkę nie jest wyraźnie określony. Okres półtrwania w przypadku przedawkowania wynosi 1,5 – 3 godzin.

Objawy

U pacjentów, którzy przyjęli leki z grupy NLPZ w dawkach znaczących klinicznie występują objawy nie cięższe niż nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub rzadziej biegunka. Mogą także wystąpić szumy uszne, ból głowy i krwawienie z przewodu pokarmowego. W przypadku bardziej poważnych zatruc obserwuje się toksyczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy objawiający się sennością, rzadko pobudzeniem i dezorientacją lub śpiączką. Czasami u pacjentów występują drgawki. W ciężkich zatruciach może wystąpić kwasica metaboliczna i może być wydłużony czas protrombinowy/INR, prawdopodobnie z powodu ingerencji w działania krążących czynników krzepnięcia. Może wystąpić ostra niewydolność nerek lub uszkodzenie wątroby. U pacjentów z astmą może wystąpić zaostrzenie objawów astmy.

Leczenie

Nie ma swoistego antidotum.

Leczenie ostrego przedawkowania: należy jak najszybciej przeprowadzić płukanie żołądka oraz podać węgiel aktywny, jeśli pacjent został przyjęty w ciągu 1 godziny od spożycia potencjalnie toksycznej ilości oraz środki przeczyszczające lub wywołać odruch wymiotny.

Należy zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe oraz uwzględnić kontrolę i dostosowywanie poziomu płynów i elektrolitów, utrzymanie czynności układu oddechowego i krążenia. W przypadku wystąpienia drgawek można podać diazepam lub lorazepam. W niedociśnieniu środki zwiększające objętość osocza, ostatecznie dopaminę lub norepinefrynę. W przypadku pacjentów z astmą należy podać preparaty rozszerzające oskrzela.

Fenylefryna

Objawy ciężkiego przedawkowania fenylefryny obejmują zmiany hemodynamiczne i zapaść sercowo-naczyniową z depresją oddechową.

Leczenie obejmuje wczesne płukanie żołądka oraz leczenie objawowe i podtrzymujące. Podwyższone ciśnienie krwi może być leczone za pomocą leków alfa-adrenolitycznych podawanych dożylnie.

Przedawkowanie fenylefryny może powodować: nerwowość, ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, podwyższenie ciśnienia krwi, nudności, wymioty, rozszerzenie źrenic, ostrą postać jaskry z zamkniętym kątem przesączania (najczęściej występuje u osób z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania), tachykardię, kołatanie serca, reakcje alergiczne (np. wysypkę, pokrzywkę, alergiczne zapalenie skóry), trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu (najczęściej występuje u osób z przeszkodą podpęcherzową, taką jak przerost prostaty). W ciężkich przypadkach mogą wystąpić splątanie, omamy, drgawki oraz arytmie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego
kod ATC: M 01 AE 51 - ibuprofen w połączeniach.

Ibuprofen

Ibuprofen, pochodna kwasu propionowego, jest niesteroidowym lekiem przeciwreumatycznym o silnym działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. W niższych dawkach wykazuje działanie przeciwbólowe, w wyższych działanie przeciwzapalne. Działanie przeciwzapalne jest wynikiem hamowania cyklooksygenazy z następującym hamowaniem syntezy prostaglandyn. Zmniejszenie uwalniania mediatorów prozapalnych z granulocytów, bazofilów i komórek tucznych łagodzi stan zapalny. Ponadto ibuprofen zmniejsza wrażliwość naczyń na bradykininę i histaminę, wpływa na produkcję limfokin w limfocytach T oraz hamuje rozszerzanie naczyń krwionośnych. Hamuje także agregację płytek krwi.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Niektóre badania farmakodynamiczne wykazały, że po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu (400 mg) w ciągu 8 godzin przed podaniem dawki kwasu acetylosalicylowego o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), lub 30 minut po jej podaniu, występuje osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczyć działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 4.5).

Początek działania przeciwbólowego występuje po 0,5 godziny, maksymalne działanie przeciwgorączkowe uzyskuje się po 2-4 godzinach. Działanie przeciwgorączkowe utrzymuje się przez 4-8 godzin, a nawet więcej, działanie przeciwbólowe trwa przez 4-6 godzin.

Fenylefryna

Fenylefryna jest postsynaptycznym agonistą receptora alfa z niskim kardioselektywnym powinowactwem do receptora beta i minimalną aktywnością jako ośrodkowy lek pobudzający. Jest uznaną substancją zmniejszającą przekrwienie błony śluzowej nosa i działa poprzez obkurczanie naczyń krwionośnych, zmniejszając obrzęk nosa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ibuprofen

Po podaniu doustnym ibuprofen jest dobrze i szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 45 minutach po podaniu na czczo lub po około 1-3 godzinach gdy podawany jest z jedzeniem. Po podaniu doodbytniczym ibuprofen absorbowany jest wolniej. Maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest po 2 godzinach od aplikacji. Ibuprofen wiąże się z białkami osocza, jednak wiązanie jest odwracalne. Jest relatywnie szybko metabolizowany w wątrobie i wydzielany z moczem, głównie w formie metabolitów lub ich połączeń, mała część jest wydalana z żółcią do kału. Biologiczny okres półtrwania wynosi około 2 godzin. W przypadku zmniejszonego wydalania może wystąpić kumulowanie leku w organizmie. Wydalanie ibuprofenu kończy się po 24 godzinach po przyjęciu ostatniej dawki. Obecność jedzenia minimalnie zmienia jego biodostępność. Ibuprofen przenika przez barierę łożyskową, jest wydzielany do mleka kobiecego w ilości mniejszej niż 1 µg/ml.

Fenylefryna

Efekt pierwszego przejścia jest wysoki i wynosi około 60%, co warunkuje biodostępność ogólnoustrojową na poziomie około 40%. Maksymalne stężenia w osoczu występują pomiędzy 1 i 2 godziną a okres półtrwania w osoczu mieści się w zakresie pomiędzy 2-3 godziny. W przypadku przyjmowania drogą doustną jako leku zmniejszającego przekrwienie błony śluzowej nosa fenylefryna jest zwykle przyjmowana w odstępach 4-6 godzinnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ibuprofen

W doświadczeniach na zwierzętach toksyczność podprzewlekłą i przewlekłą ibuprofenu obserwowano głównie w postaci zmian i owrzodzeń w obrębie przewodu pokarmowego. Badania *in vitro* i *in vivo* nie dostarczyły klinicznie znaczących dowodów na potencjał mutagenny ibuprofenu. W badaniach na szczurach i myszach nie znaleziono dowodów na działanie rakotwórcze ibuprofenu. Ibuprofen powodował zahamowanie owulacji u królików, jak również zaburzenia implantacji u różnych gatunków zwierząt (królik, szczur, mysz). Badania eksperymentalne wykazały, że ibuprofen przenika przez łożysko. Po podaniu dawek toksycznych dla matki obserwowano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych potomstwa (np. wady przegrody międzykomorowej serca) u szczurów.

Fenylefryna

Toksyczność ostra fenylefryny (LD_{50}) wynosi 120 mg/kg masy ciała myszy, ale 350 mg/kg masy ciała u szczurów. Nie zaobserwowano specyficznych objawów toksyczności u zwierząt po podaniu fenylefryny.

Badania genotoksyczności z użyciem fenylefryny doprowadziły do niejednoznacznych wyników. Nie zaobserwowano potencjału rakotwórczego po podaniu fenylefryny u gryzoni. Brak danych dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję oraz płód po zastosowaniu fenylefryny u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Talk
Powidon 30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas stearynowy 50
Hypromeloza 2910/5
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z przezroczystej folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 12 lub 24 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 21606

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.12.2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.02.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2022