

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEDOLFEN 200 mg/30 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține ibuprofen 200 mg și clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg echivalent cu pseudoefedrină 24,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate biconvexe, de formă ovală, de culoare galbenă (dimensiuni aprox. 15,6 mm x 7,7 mm).

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ameliorarea simptomelor congestiei nazale/sinusale asociate cu cefalee, febră și durere, asociate cu răceala comună și gripa.

Tedolfen este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste:

1 comprimat (echivalentul a 200 mg de ibuprofen și 30 mg de clorhidrat de pseudoefedrină) la fiecare 4-6 ore dacă este necesar.

Pentru simptome mai severe, 2 comprimate (echivalentul a 400 mg de ibuprofen și 60 mg de clorhidrat de pseudoefedrină) la fiecare 6-8 ore dacă este necesar, până la o doză totală zilnică maximă.

Cea mai mică doză eficientă trebuie utilizată pentru cea mai scurtă perioadă necesară pentru ameliorarea simptomelor (vezi pct. 4.4).

Nu trebuie depășită doza totală maximă zilnică de 6 comprimate (echivalentul a 1200 mg de ibuprofen și 180 mg de clorhidrat de pseudoefedrină).

Tratamentul nu trebuie să depășească 5 zile la adulți.

Tratamentul nu trebuie să depășească 3 zile la copii și adolescenți (15-18 ani).

Această combinație trebuie utilizată în cazul în care sunt necesare atât acțiunea decongestionantă a clorhidratului de pseudoefedrină cât și acțiunea analgezică și/sau antiinflamatoare a ibuprofenului. În

cazul în care predomină un simptom (congestia nazală sau cefaleea și/sau febra), este de preferat tratamentul cu o singură substanță activă.

La persoanele vârstnice și la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3), tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză posibilă deoarece riscul de hemoragie gastrointestinală, ulcer sau perforație este mai mare la doze mari de AINS.

Pentru acești pacienți sau pacienți care utilizează alte medicamente care pot crește riscul de evenimente gastrointestinale trebuie luată în considerare utilizarea concomitentă a medicamentelor de protecție gastrică (misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pentru pacienții cu afecțiuni renale cronice, cu  $RFG > 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  sau boală hepatocelulară (inflamație a ficatului sau fibroză hepatică) stadiul 1 sau 2, este necesară ajustarea dozei în funcție de pacient.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim utilizând cea mai mică doză eficace, pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomatologiei (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Tedolfen este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 15 ani (vezi pct. 4.3).

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite cu apă, de preferat în timpul meselor. Comprimatele nu trebuie rupte sau sfărâmate.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la ibuprofen, pseudoefedrină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu vârsta mai mică de 15 ani.
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).
- Antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, astm bronșic, polipoză nazală, rinită sau urticarie) asociate cu utilizarea de acid acetilsalicilic, alte analgezice, antipiretice sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- Ulcer peptic activ sau antecedente de ulcer gastroduodenal/hemoragie recurentă (două sau mai multe episoade distincte de ulcerări sau hemoragii dovedite).
- Antecedente de hemoragie sau perforație gastrointestinală, inclusiv cele asociate cu tratamentul cu AINS.
- Hemoragie cerebrovasculară sau altă hemoragie.
- Tulburări hematopoietice de etiologie neprecizată.
- Insuficiență renală severă ( $RFG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ).
- Insuficiență hepatică severă, cum ar fi ciroza hepatică sau boală hepatică în stadiu terminal.
- Insuficiență cardiacă severă (Clasa IV conform clasificării NYHA), tulburări cardiovasculare severe precum patologie coronariană (de ex angină pectorală) hipertensiune arterială severă sau necontrolată, tahicardie.
- Hipertiroidism, diabet zaharat, feocromocitom.
- Antecedente de accident vascular cerebral sau prezența factorilor de risc pentru accident vascular cerebral (din cauza acțiunii  $\alpha$ -simpatomimetice a clorhidratului de pseudoefedrină).
- Risc de glaucom cu unghi închis.
- Risc de retenție urinară asociată cu afecțiuni uretroprostatice.
- Antecedente de infarct miocardic.
- Antecedente de crize convulsive.
- Lupus eritematos sistemic și boală mixtă a țesutului conjunctiv (risc crescut de meningită aseptică, vezi pct. 4.8).

- Administrarea în asociere cu alte medicamente vasoconstrictoare utilizate ca decongestionante nazale, fie că sunt administrate pe cale orală, fie pe cale nazală (de exemplu fenilpropanolamină, fenilefrină și efedrină) și metilfenidat (vezi pct. 4.5).
- Administrare în asociere cu AINS sau acid acetilsalicilic în doză zilnică mai mare de 75 mg, analgezice și inhibitori COX 2 selectivi (vezi pct. 4.5)
- Administrarea în asociere cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) sau utilizarea IMAO în ultimele 2 săptămâni (vezi pct. 4.5).

În general, acest medicament nu trebuie administrat în asociere cu:

- anticoagulante orale,
- corticosteriozi,
- heparină la doze terapeutice sau la vârstnici,
- medicamente antitrombotice,
- litiu,
- inhibitorilor selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS)
- metotrexat (administrat în doze mai mari de 20 mg/săptămână).

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

Administrarea în asociere a Tedolfen cu alte AINS care conțin inhibitori de ciclooxigenază (COX) 2 trebuie evitată.

Pacienții cu boală renală cronică sau afecțiuni hepatocelulare în stadiul 1 sau 2 (inflamație a ficatului sau fibroză hepatică) necesită ajustări individuale ale dozei (vezi pct. 4.2).

##### **Reacții cutanate grave**

Reacții cutanate severe, cum sunt pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), pot apărea la medicamentele care conțin pseudoefedrină. Această erupție cutanată pustuloasă poate să apară în primele 2 zile de tratament, cu febră și pustule mici, numeroase, mai ales non-foliculare, pe un eritem edematos extins și localizate în principal la nivelul pliurilor cutanate, trunchiului și extremităților superioare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție. În cazul în care se observă semne și simptome cum sunt pirexie, eritem sau multe pustule mici, administrarea de Tedolfen trebuie întreruptă și trebuie luate măsuri adecvate dacă este necesar. Alte afecțiuni ale pielii potențial asociate cu acest medicament și care necesită asistență medicală urgentă sunt: Sindromul Stevens-Johnson, eritemul multiform și necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell), reacția la medicament cu eozinofilia și simptomele sistemice (sindromul RMES). Aceste afecțiuni severe prezintă implicarea suplimentară a membranei mucoase și eroziunea pielii sau reacții sistemice, cum ar fi limfadenopatie, artrită sau stare generală de rău, edem facial și periferic, implicarea mai multor organe, în special ficatul și rinichii, și anomalii hematologice. Primele simptome apar în câteva zile până la două - șase săptămâni, în cazul sindromului RMES, după expunere.

##### **Mascarea simptomelor infecțiilor existente**

Tedolfen poate masca simptomele infecției, ceea ce poate duce la întârzierea inițierii tratamentului adecvat și, prin urmare, agravarea rezultatului infecției. Acest lucru s-a observat la pneumonia bacteriană comunitară și la complicațiile bacteriene ale varicelei. Când Tedolfen este administrat pentru tratarea febrei sau atenuarea durerii în asociere cu o infecție, se recomandă monitorizarea infecției.

În contexte nespitalicești, pacientul trebuie să consulte medicul dacă simptomele persistă sau se agravează.

##### **Atenționări speciale referitoare la clorhidratul de pseudoefedrină:**

- Trebuie respectate cu strictețe doza, durata maximă recomandată de tratament (5 zile) și contraindicațiile (vezi pct. 4.8).
- Pacienții trebuie informați că tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care apar hipertensiune arterială, tahicardie, palpitații, aritmii cardiace, greață sau orice semne neurologice, cum sunt apariția sau agravarea cefaleei.

Înainte de a utiliza acest medicament, pacienții trebuie să se adreseze medicului lor în caz de:

- Hipertensiune arterială ușoară până la moderată bine controlată și boală cardiacă ischemică,
- Psihoză
- Administrarea în asociere cu medicamente pentru tratamentul migrenei, în special alcaloizi de ergotamină vasoconstrictori (din cauza acțiunii  $\alpha$ -simpatomimetice a pseudoefedrinei).

Au fost descrise simptome neurologice, cum sunt crizele convulsive, halucinații, tulburări de comportament, agitație și insomnie după administrarea sistemică de vasoconstrictoare, în special în timpul episoadelor febrile sau în caz de supradozaj. Aceste simptome au fost raportate mult mai frecvent la copii și adolescenți.

Prin urmare, se recomandă:

- evitarea administrării Tedolfen atât în asociere cu medicamente care scad pragul epileptogen, cum sunt derivații terpenici, clobutinol, substanțe de tip atropină și anestezice locale, cât și în cazul în care există antecedente de crize convulsive;
- respectarea cu strictețe a dozei recomandate în toate cazurile și informarea pacienților cu privire la riscurile supradozării în cazul în care Tedolfen este administrat concomitent cu alte medicamente care conțin vasoconstrictoare.

Pacienții cu tulburări uretroprostatice sunt mai predispuși să dezvolte simptome ca disuria și retenția urinară.

Pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la efectele asupra sistemului nervos central (SNC).

#### Colită ischemică

Au fost raportate câteva cazuri de colită ischemică la administrarea de pseudoefedrină. Dacă apar dureri abdominale bruște, sângerări rectale sau alte simptome de colită ischemică, trebuie întreruptă administrarea pseudoefedrinei și se recomandă consult medical.

#### ***Precauții legate de utilizarea clorhidratului de pseudoefedrină:***

- La pacienții care urmează să efectueze o intervenție chirurgicală programată, în care sunt utilizate anestezice halogenate volatile, este preferabil să se întrerupă tratamentul cu Tedolfen cu câteva zile înainte de operație, având în vedere riscul de hipertensiune arterială acută (vezi pct. 4.5).
- Atletii trebuie informați că tratamentul cu clorhidrat de pseudoefedrină poate determina pozitivarea testelor antidoping.

#### ***Neuropatie optică ischemică***

Au fost raportate cazuri de neuropatie optică ischemică la administrarea pseudoefedrinei. Administrarea pseudoefedrinei trebuie întreruptă dacă are loc pierderea bruscă a vederii sau reducerea acuității vizuale, cum este scotomul.

#### Interferența cu testele serologice

Pseudoefedrina are potențialul de a reduce captarea iobenguan I-131 în tumorile neuroendocrine, interferând astfel cu scintigrafia.

#### ***Precauții speciale cu privire la ibuprofen:***

La pacienții cu astm bronșic sau cu antecedente de astm bronșic sau afecțiuni alergice se poate produce precipitarea bronhospasmului. Medicamentul nu trebuie administrat în cazuri de astm bronșic, fără o consultare prealabilă a unui medic (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu astm bronșic asociat cu rinită cronică, sinuzită cronică și/sau polipoză nazală prezintă un risc mai mare de reacții alergice la administrarea de acid acetilsalicilic și/sau AINS. Administrarea

Tedolfen poate precipita o criză de astm bronșic; mai ales la unii pacienți care sunt alergici la acid acetilsalicilic sau la un AINS (vezi pct. 4.3).

Există un risc de apariție a insuficienței renale la adolescenții deshidratați.

#### *Tulburări gastrointestinale:*

Au fost raportate la utilizarea tuturor AINS, hemoragie gastrointestinală, ulcer sau perforație care pot fi letale, în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastrointestinale.

Riscul de hemoragie gastrointestinală, ulcer sau perforație, care pot fi letale, este mai mare cu creșterea dozei de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer (mai ales dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la pacienții cu vârsta peste 60 de ani. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cele mai mici doze disponibile. Tratamentul asociat cu medicamente protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie să fie luat în considerare pentru acești pacienți și, de asemenea, pentru pacienții care utilizează concomitent doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul gastrointestinal (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de tulburări gastrointestinale, mai ales pacienți vârstnici, pot prezenta simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragie gastrointestinală) în stadiile inițiale ale tratamentului.

Administrarea AINS trebuie evaluată cu atenție la pacienții cu tulburări de coagulare, deoarece este posibilă o reducere a capacității de coagulare a sângelui.

Se recomandă prudență deosebită la pacienții care utilizează concomitent medicamente care pot crește riscul de ulcerare sau hemoragie cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulante cum sunt warfarina, ISRS sau antiagregante plachetare cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Tratamentul cu Tedolfen trebuie întrerupt imediat în cazul în care apar hemoragie sau ulcer gastrointestinal.

AINS trebuie administrate cu grijă la pacienți cu antecedente de afecțiuni gastrointestinale (colită ulcerativă, boală Crohn) deoarece starea acestora se poate agrava (vezi pct. 4.8).

Prin consumul concomitent de alcool etilic, reacțiile adverse legate de substanța activă, în special cele de la nivelul tractului gastrointestinal sau sistemul nervos central, pot fi crescute în cazul utilizării de AINS.

#### *Tulburări cardiovasculare și cerebrovasculare:*

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului de apariție a unor evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că administrarea de doze mici de ibuprofen (de exemplu  $\leq 1200$  mg pe zi) este asociată cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

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

#### ***Precauții legate de utilizarea ibuprofenului:***

- Vârstnici: farmacocinetica ibuprofenului nu este influențată de vârsta pacientului, nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Cu toate acestea, pacienții vârstnici trebuie să fie monitorizați cu atenție deoarece sunt mai sensibili la reacțiile adverse ale AINS, în special hemoragii gastrointestinale și perforații care pot fi letale.

- Este necesară precauția și monitorizarea specială în cazul administrării ibuprofenului la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastrointestinale (cum sunt ulcerul peptic, hernia hiatală sau hemoragia gastrointestinală).
- În stadiile inițiale ale tratamentului, este necesară monitorizarea atentă a eliminării de urină și a funcției renale la pacienții cu insuficiență cardiacă, pacienții cu insuficiență renală cronică sau insuficiență hepatică, pacienții care utilizează diuretice, pacienții hipovolemici ca urmare a unei intervenții chirurgicale majore și în special la pacienții vârstnici. La acești pacienți funcția renală poate fi influențată în mod negativ de tratamentul cu AINS.
- Dacă pe parcursul tratamentului apar tulburări de vedere, trebuie efectuată o examinare oftalmologică completă.

Dacă simptomele persistă sau se agravează, pacientul trebuie să se adreseze unui medic.

Tedolfen conține sodiu 1,65 mg per comprimat.

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

<b>Administrarea concomitentă a pseudoefedrinei cu:</b>	<b>Reacția posibilă</b>
Inhibitori non-selectivi de monoaminoxidază (IMAO):	Tedolfen nu trebuie administrat la pacienți aflați în tratament curent sau în ultimele două săptămâni cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO), deoarece există risc de hipertensiune arterială paroxistică și hipertermie. care pot fi letale (vezi nct. 4.3).
Alte simpatomimetice indirecte administrate oral sau nazal sau medicamente vasoconstrictoare, medicamente $\alpha$ -simpatomimetice, fenilpropanolamină, fenilefrină, efedrină, metilfenidat:	Pseudoefedrina poate potența efectul altor simpatomimetice (vasoconstrictor) și poate duce la risc de vasoconstricție și/sau de pusee hipertensive.
Inhibitori reversibili de monoamin oxidază A (IRMA), linezolid, alcaloizi dopaminergici de ergotamină, alcaloizi de ergotamină vasoconstrictori:	Risc de vasoconstricție și/sau de pusee hipertensive.
Anestezice volatile halogenate:	Puseu hipertensiv perioperator. În cazul unei intervenții chirurgicale programate, tratamentul cu Tedolfen trebuie întrerupt cu câteva zile înainte.
Guanetidină, rezerpină și metildopa:	Efectul pseudoefedrinei poate fi diminuat.
Antidepresive triciclice:	Efectul pseudoefedrinei poate fi diminuat sau crescut.
Digitală, chinidină sau antidepresive triciclice:	Frecvență crescută a aritmiilor.
Derivați terpenici, clobutinol, substanțe asemănătoare atropinei și anestezice locale	Scăderea pragului epileptogen.

<b>Administrarea concomitentă a ibuprofenului cu:</b>	<b>Reacția posibilă</b>
Alte AINS, salicilați, analgezice, antipiretice și inhibitori COX 2:	Administrarea concomitentă a mai multor AINS, analgezice, antipiretice și inhibitori selectivi ai COX

	2 poate crește riscul de reacții adverse precum ulcer gastrointestinal și hemoragie ca urmare a unui efect sinergic. Prin urmare utilizarea concomitentă a acestor medicamente trebuie evitată (vezi pct. 4.4).
Glicozide cardiace (precum digoxina):	Utilizarea concomitentă cu medicamente ce conțin digoxină poate crește concentrațiile plasmatiche ale glicozidelor cardiace (digoxină). De regulă, monitorizarea concentrației plasmatiche a digoxinei nu este necesară în cazul utilizării corecte (timp de maxim 5 zile).
Corticosteroizi:	Corticosteroizii deoarece pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse, în special la nivelul tractului gastrointestinal (ulcere sau hemoragie gastrointestinală) (vezi pct. 4.3).
Medicamente anti-plachetare:	Risc crescut de hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.4).
Acid acetilsalicilic (doză mică):	<p>Administrarea concomitentă de acid acetilsalicilic trebuie evitată (vezi pct. 4.3).</p> <p>În general, administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este recomandată din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse.</p> <p>Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 5.1).</p>
Anticoagulante: (de exemplu: warfarină, ticlopidină, clopidogrel, tirofiban, eptifibatid, abciximab, iloprost)	Risc crescut de hemoragie gastrointestinală deoarece AINS cum este ibuprofenul pot crește efectul anti-coagulantelor (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Fenitoină:	Utilizarea concomitentă a Tedolfen cu medicamente ce conțin fenitoină poate crește concentrațiile plasmatiche ale acestor medicamente. De regulă, monitorizarea concentrației plasmatiche a fenitoinii nu este necesară în cazul utilizării corecte (timp de maxim 5 zile).
Inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină (ISRS):	Risc crescut de hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.4).
Litiu:	Utilizarea concomitentă a Tedolfen cu medicamente ce conțin litiu poate crește concentrațiile plasmatiche ale acestor medicamente. De regulă, monitorizarea concentrației plasmatiche a litiului nu este necesară în cazul utilizării corecte (timp de maxim 5 zile).

Probenecid și sulfpirazonă:	Medicamentele care conțin probenecid sau sulfpirazonă pot întârzia excreția de ibuprofen.
Diuretice, inhibitori ai ECA, beta-blocante și antagoniști ai angiotensinei II:	AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. La anumiți pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă a unui inhibitor ECA, a unor beta-blocante sau a unor antagoniști ai angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina deteriorarea suplimentară a funcției renale, incluzând insuficiența renală acută, care este, de regulă, reversibilă. Prin urmare, această asocieră trebuie utilizată cu precauție, mai ales la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător, iar după inițializarea terapiei concomitente și ulterior periodic, trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale.
Diuretice care economisesc potasiul:	Administrarea concomitentă de Tedolfen cu diuretice care economisesc potasiul poate determina hiperkaliemie (se recomandă monitorizarea potasemiei).
Metotrexat:	Administrarea Tedolfen într-un interval de 24 de ore înainte sau după administrarea metotrexatului poate determina apariția unor concentrații plasmatice crescute ale metotrexatului și o creștere a efectului toxic al acestuia (vezi pct. 4.3).
Ciclosporină:	Riscul de afectare renală indus de ciclosporină crește prin administrarea concomitentă a anumitor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Acest efect nu poate fi exclus nici în cazul administrării concomitente de ciclosporină cu ibuprofen.
Tacrolimus:	Riscul de nefrotoxicitate este crescut dacă cele două medicamente sunt administrate concomitent.
Zidovudină:	Există dovezi ale unui risc crescut de hemartroze și hematoame la pacienții cu hemofilie și HIV (+) care utilizează zidovudină concomitent cu ibuprofen.
Sulfoniluree:	Investigațiile clinice au arătat că există interacțiuni între medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și antidiabetice (sulfoniluree). Deși până în prezent nu au fost descrise interacțiuni între ibuprofen și sulfoniluree, se recomandă verificarea valorilor glicemiei, ca măsură de precauție în cazul administrării concomitente.
Antibiotice chinolone:	Datele obținute la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de convulsii asociat antibioticelor chinolone. Pacienții tratați cu AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de producere a convulsiilor.
Heparine; <i>Gingko biloba</i> :	Risc crescut de hemoragie (vezi pct. 4.3).



## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina:

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta în mod negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionului/fătului. Date obținute din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine, în timpul primelor trimestre de sarcină. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1%, până la aproximativ 1,5%. Riscul este posibil să crească în funcție de doza administrată și durata terapiei. La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a determinat o creștere a incidenței pierderii sarcinii pre și post-implantare și a letalității embrio-fetale. În plus, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză s-au raportat incidențe crescute ale unor diferite malformații, incluzând malformații cardiovasculare.

Începând cu a 20-a săptămână de sarcină, utilizarea AINS poate provoca oligohidramnios rezultat din disfuncția renală fetală. Acest lucru poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și este de obicei reversibil la întreruperea tratamentului. În plus, au existat raportări de constricție a ductului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru, dintre care majoritatea s-au rezolvat după încetarea tratamentului.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricția prematură /închiderea ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (vezi mai sus);

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

- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect anti-agregare care poate apărea chiar după administrarea unor doze foarte mici;
- inhibare a contracțiilor uterine, care provoacă întârzierea sau prelungirea travaliului.

Există posibilitatea unei asocieri între apariția de anomalii fetale și administrarea de pseudoefedrină în al 3-lea trimestru de sarcină.

În consecință, Tedolfen este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 5.3).

### Alăptarea:

**Administrarea Tedolfen este contraindicată în timpul alăptării** (vezi pct. 4.3).

Ibuprofen/pseudoefedrină au fost identificate la nou-născuții alăptați/sugarii femeilor tratate.

Există informații insuficiente cu privire la efectele ibuprofen/pseudoefedrină la nou-născuți/sugari.

### Fertilitatea

Efectele acestui medicament asupra fertilității nu au fost investigate în mod specific.

Utilizarea ibuprofenului poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt în curs de investigare a infertilității, trebuie luată în considerare oprirea administrării ibuprofenului.

Nu există studii adecvate cu privire la toxicitatea reproductivă efectuate cu pseudoefedrină.

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

Tedolfen nu are efecte cunoscute asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, deoarece, în cazuri excepționale, pot apărea amețeli sau halucinații, datorită prezenței pseudoefedrinei, oricine intenționează să conducă vehicule trebuie să ia în considerare această posibilitate.

## 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent observate cu privire la ibuprofen sunt de natură gastrointestinală. În general, riscul de apariție a reacțiilor adverse (în special, riscul de apariție a complicațiilor gastrointestinale grave) crește cu creșterea dozei și cu creșterea duratei de administrare a tratamentului.

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate în urma tratamentului cu ibuprofen. Acestea pot consta în:

- (a) Reacții alergice nespecifice și anafilactice;
- (b) Reacții la nivelul aparatului respirator cum sunt astm bronșic, astm bronșic agravat, bronhospasm sau dispnee;
- (c) Diferite tulburări cutanate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii de diferite tipuri, prurit, urticarie, purpură, angioedem și mai rar dermatoze buloase și exfoliative (inclusiv necroliză epidermică toxică și eritem polimorf).

La pacienții cu tulburări autoimune existente (cum sunt lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv), au fost observate în timpul tratamentului cu ibuprofen cazuri izolate de simptome de meningită aseptică, cum sunt rigiditatea gâtului, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare.

În asociere cu tratamentul cu AINS au fost raportate edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă.

Date obținute din studii clinice și epidemiologice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) și în tratament pe termen lung poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct.4.4).

Următoarea listă de reacții adverse se referă la reacțiile apărute în urma utilizării ibuprofenului și a clorhidratului de pseudoefedrină la dozele fără prescripție medicală, pentru utilizarea pe termen scurt.

În tratamentul afecțiunilor cronice, sub tratament pe termen lung, pot să apară reacții adverse suplimentare. Pacienții trebuie informați că trebuie să oprească imediat administrarea Tedolfen și să se adreseze unui medic în cazul în care manifestă o reacție adversă gravă.

Frecvența reacțiilor adverse este definită conform următoarei convenții: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ), Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ), Foarte rare ( $<1/10000$ ), Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Infecții și infestări</b>	Ibuprofen	Foarte rare	Exacerbarea inflamațiilor provocate de infecții (de exemplu, fasceita necrozantă), meningita aseptică (rigiditatea gâtului, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare la pacienții cu boli autoimune pre-existente (LES, boală mixtă de țesut conjunctiv)
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Ibuprofen	Foarte rare	Tulburări de hematopoieză (anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie, agranulocitoză)
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Ibuprofen și clorhidrat de pseudoefedrină	Foarte rare	Reacții severe generalizate de hipersensibilitate, semnele pot fi edem facial, angioedem, dispnee, bronhospasm, tahicardie, scădere a tensiunii arteriale, șoc anafilactic)
<b>Tulburări psihice</b>	Ibuprofen	Foarte rare	Reacții psihotice, depresie
	Clorhidrat de pseudoefedrină	Cu frecvență necunoscută	Halucinații, tulburări de comportament
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Ibuprofen	Mai puțin frecvente	Tulburări ale sistemului nervos central, cum sunt cefalee, amețeli, insomnie, agitație, iritabilitate sau stare de oboseală

	Clorhidrat de pseudoefedrină	Rare  Cu frecvență necunoscută	Insomnie, nervozitate, anxietate, agitație, neliniște, tremor  Accident vascular cerebral hemoragic, accident vascular cerebral ischemic, convulsii, cefalee
<b>Tulburări oculare</b>	Ibuprofen	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
	Ibuprofen și clorhidrat de pseudoefedrină	Cu frecvență necunoscută	Neuropatie optică ischemică
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Ibuprofen	Rare	Tinitus
<b>Tulburări cardiace</b>	Ibuprofen	Rare	Edem, hipertensiune arterială, palpitații, insuficiență cardiacă, infarct miocardic  Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului de apariție a unor evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).
	Clorhidrat de pseudoefedrină	Rare	Palpitații, tahicardie, durere toracică, aritmie
<b>Tulburări vasculare</b>	Ibuprofen	Foarte rare	Hipertensiune arterială
	Clorhidrat de pseudoefedrină	Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Clorhidrat de pseudoefedrină	Rare	Exacerbarea astmului sau reacție de hipersensibilitate cu bronhospasm
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Ibuprofen	Mai puțin frecvente	Disconfort gastrointestinal, dispepsie, greață, vărsături, diaree, anorexie
		Rare	Dureri abdominale, flatulență, constipație
	Ibuprofen	Foarte rare	Ulcer gastric, perforare sau hemoragie gastrointestinală (cu melenă sau hematemeză), gastrită, stomatită ulcerativă. Exacerbare a colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4)
	Ibuprofen	Foarte rare	Esofagită, pancreatită, strictură intestinală cu aspect de diafragmă
	Clorhidrat de pseudoefedrină	Mai puțin frecvente	Xerostomie, sete, greață, vărsături

	Clorhidrat de pseudoefedrină	Cu frecvență necunoscută	Colită ischemică
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Ibuprofen	Foarte rare	Disfuncție hepatică, leziuni hepatice, în special în tratamentul de lungă durată, insuficiență hepatică, hepatită acută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Ibuprofen	Rare	Diverse erupții cutanate tranzitorii
	Ibuprofen	Foarte rare	Forme grave de reacții cutanate precum dermatita exfoliativă sau exantem bulos, cum sunt sindromul Stevens-Johnson, eritem polimorf și necroliza epidermică toxică (sindrom Lyell), alopecie, infecții severe ale pielii, complicații ale țesuturilor moi în timpul unei infecții cu varicelă
	Ibuprofen	Cu frecvență necunoscută	Reacție indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
	Clorhidrat de pseudoefedrină	Rare	Erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit, eritem, hiperhidroză
	Ibuprofen Clorhidrat de pseudoefedrină	Cu frecvență necunoscută	Reacții cutanate grave, inclusiv pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA)
	Ibuprofen	Cu frecvență necunoscută	Reacții de fotosensibilitate
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Ibuprofen	Rare	Leziuni tisulare renale (necroză papilară) și creștere a concentrației de acid uric în sânge
	Ibuprofen	Foarte rare	Creșterea creatininei serice, edeme (în special la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală), sindrom nefrotic, nefrită interstițială, insuficiență renală acută
	Clorhidrat de pseudoefedrină	Cu frecvență necunoscută	Retenție urinară la bărbații cu hipertrofie de prostată

#### 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**

### Simptomatologie

Cele mai frecvente manifestări ale supradozajului cu ibuprofen sunt dureri abdominale, greață, vărsături, letargie, sete, slăbiciune musculară, somnolență, vedere încețoșată și amețeli. Pot să apară și alte efecte inclusiv dureri de cap, tinitus, depresia SNC, convulsii, hipotensiune arterială, bradicardie, tahicardie, aritmii supraventriculare și ventriculare și fibrilația atrială. Au fost raportate rar comă,

insuficiență renală acută, hiperkaliemie, apnee (în special la copii mici), depresie respiratorie și insuficiență respiratorie. La pacienții cu astm bronșic este posibilă exacerbarea astmului bronșic. **În cazul intoxicației grave poate apărea acidoza metabolică.**

Simptome și semne ale supradozajului cu pseudoefedrină includ iritabilitate, insomnie, febră, transpirații, anxietate, agitație, tremor, convulsii, palpitații (aritmie sinusală), hipertensiune arterială, xerostomie și dificultate la urinare. Au fost raportate halucinații (mai susceptibile la copii).

#### Abordare terapeutică

Tratamentul supradozajului este suportiv. Lavajul gastric și cărbunele activat pot fi benefice în interval de 1 oră de la ingestia unei cantități potențial toxice, și dacă este necesar, reechilibrarea hidroelectrolitică.

Tratamentul simptomatic și suportiv trebuie întreprins, în special în ceea ce privește sistemele cardiovascular și respirator. De exemplu, poate fi necesar ca hipertensiunea arterială severă să fie tratată cu un medicament alfa-blocant, în timp ce pentru controlul aritmiilor cardiace poate fi necesar un medicament beta-blocant. Convulsiile pot fi controlate cu diazepam intravenos, în timp ce pentru a controla agitația severă și halucinațiile poate fi folosită clorpromazina.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte combinații pentru răceală; decongestionante nazale de uz sistemic, simpatomimetice, combinații cu pseudoefedrină.  
Cod ATC: R05X, R01BA52.

Tedolfen este un medicament care constă dintr-o combinație de două substanțe active: ibuprofen și pseudoefedrină.

#### Mecanism de acțiune

Pseudoefedrina este un simpatomimetic cu efecte directe și indirecte asupra receptorilor adrenergici. Are activitate stimulantă asupra receptorilor alfa și beta adrenergici și un oarecare efect stimulant asupra sistemului nervos central.

Efectul simpatomimetic al pseudoefedrinei produce vasoconstricție care ameliorează congestia nazală.

Ibuprofenul este un medicament cu acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică aparținând grupei de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.

La om, s-a dovedit eficace în diminuarea simptomelor (durere, febră și inflamație) asociate cu inflamația și gripa.

Efectele terapeutice ale medicamentului sunt rezultatul unui efect inhibitor asupra sintezei de prostaglandine.

#### Efecte farmacodinamice

Datele experimentale sugerează că în cazul administrării concomitente, ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Unele studii farmacodinamice arată că administrarea unei doze unice de ibuprofen 400 mg cu 8 ore înainte sau cu 30 de minute după administrarea unei doze de acid acetilsalicilic (81 mg) sub forma farmaceutică cu eliberare imediată, a determinat un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării plachetare. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizare ocazională de

ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 4.5).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Ibuprofen:

#### Absorbție

Ibuprofenul este absorbit rapid din tractul gastrointestinal, și concentrațiile sale plasmatice ating un nivel maxim la aproximativ 2 ore după administrare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore.

#### Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat în ficat în doi metaboliți inactivi principali și aceștia, împreună cu ibuprofenul nemodificat sunt excretați renal, fie ca atare, fie sub formă de conjugați.

#### Eliminare

Excreția pe cale renală este atât rapidă cât și completă.

#### Distribuție

Ibuprofenul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice.

### Pseudoefedrină:

#### Absorbție

Pseudoefedrina este absorbită în tractul gastrointestinal și este excretată în mare măsură în urină sub formă nemodificată, împreună cu cantități mici dintr-un metabolit hepatic.

#### Eliminare

Pseudoefedrina are un timp de înjumătățire prin eliminare de câteva ore, care poate fi redusă prin acidifierea urinei.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Sunt disponibile numai date limitate privind toxicitatea combinației ibuprofen și clorhidrat de pseudoefedrină.

Pe baza mecanismelor de acțiune diferite ale ibuprofenului (anti-inflamator nesteroidian) și clorhidratului de pseudoefedrină (simpatomimetic), un profil specific de toxicitate al compusului legat de activitatea farmacodinamică a componentelor a fost observat în testele de toxicitate non-clinice după supradozaj (date despre pseudoefedrină la om). În consecință, au existat diferite organe țintă toxicologice, de exemplu, leziuni gastrointestinale pentru ibuprofen și tulburări hemodinamice și efecte asupra SNC ale clorhidratului de pseudoefedrină. Administrarea concomitentă de ibuprofen și clorhidrat de pseudoefedrină nu a avut ca rezultat nicio interacțiune semnificativă clinic. Prin urmare, nu sunt de așteptat efecte aditive, sinergice și de potențare pentru combinația cu doză fixă (CDF) ibuprofen / clorhidrat de pseudoefedrină (200 mg/30 mg) la animale și oameni, la doze echipotente. De asemenea, acest lucru este susținut de lipsa căilor metabolice competitive. Nu există dovezi științifice că marjele de siguranță pentru medicamentele individuale vor fi diferite pentru combinația acestora.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină

Amidon pregelatinizat (de porumb)  
Povidonă K-30  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Acid stearic 95  
Croscarmeloză sodică  
Laurilsulfat de sodiu

#### Film

Alcool Polivinilic – Parțial hidrolizat  
Talc (E 553b)  
Macrogol 3350  
Pigment MICA – based  
(Amestec de: silicat de aluminiu și potasiu (E555) - [mica] și dioxid de titan (E171))  
Polisorbat 80 (E 433)  
Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 400  
Oxid galben de fer (E 172)  
Oxid roșu de fer (E 172)  
Oxid negru de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Cutii cu blistere a 10 sau 12 comprimate constând în folie din Aluminiu (25 μm) și film din Policlorură de vinil (PVC) / Aclar (policlorotrifluoretilenă (PCTFE)).

Mărimi de ambalaj: 12, 20 și 24 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

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

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

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

Wick Pharma, Zweigniederlassung der Procter & Gamble GmbH  
Sulzbacher Strasse 40  
65824 Schwalbach am Taunus  
Germania

## **8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13916/2021/01-03

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

Data primei autorizări August 2014.

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023