

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBUVALEN FLU 200 mg/30 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ibuprofen 200 mg și clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, de culoare galben sidefat, de formă rotundă, cu suprafețe biconvexe și netede, diametru  $12,1 \pm 0,1$  mm și înălțime de  $5,3 \pm 0,2$  mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

IBUVALEN FLU este indicat pentru ameliorarea simptomelor asociate gripei și răcelii: congestie nazală și sinuzală, cefalee, febră, dureri în gât, dureri musculare și articulare.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani ( $\geq 40$  kg):

Doza inițială este de 1-2 comprimate filmate. Ulterior, dacă este cazul, pot fi utilizate doze suplimentare de 1-2 comprimate filmate la fiecare 4-6 ore. Intervalul dintre administrarea dozelor trebuie stabilit în funcție de simptomele observate și de doza zilnică maximă recomandată. Nu trebuie depășită o doză zilnică maximă de 6 comprimate filmate (1200 mg ibuprofen).

Copii cu vârsta sub 12 ani

IBUVALEN FLU nu este recomandat pentru administrare la copiii cu vârsta sub 12 ani.

La pacienții cu hipersensibilitate gastrică se recomandă administrarea IBUVALEN FLU în timpul mesei.

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Nu este necesară scăderea dozei.

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții vârstnici care sunt mult mai predispuși la apariția reacțiilor adverse și prezintă risc crescut de hemoragii gastro-intestinale potențial letale, ulcerații sau perforații (vezi pct. 4.4).

### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară reducerea dozei (pentru pacienții cu insuficiență renală severă, vezi pct. 4.3).

### *Insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2)*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu este necesară reducerea dozei (pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, vezi pct. 4.3).

## Mod de administrare

Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu un pahar de apă și nu trebuie sfărâmat sau mestecat.

Dacă este necesară administrarea acestui medicament pe o durată mai mare de 3 zile pentru febră sau mai mult de 4 zile pentru calmarea durerilor sau dacă simptomele se agravează, pacientul trebuie avertizat să se adreseze unui medic pentru reevaluarea diagnosticului și tratamentului.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la ibuprofen, alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), clorhidrat de pseudoefedrină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, astm bronșic, rinită, angioedem sau urticarie) asociate cu administrarea acidului acetilsalicilic (ASA) sau a altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- Ulcer gastro-duodenal/hemoragie activă sau antecedente de ulcer gastro-duodenal/hemoragie recurentă (două sau mai multe episoade distincte de ulcerații sau hemoragii dovedite).
- Antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală legate de tratamentul anterior cu AINS.
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă, boală coronariană sau insuficiență cardiacă severă (vezi și pct. 4.4).
- Tulburări hematopoietice de etiologie neprecizată.
- Hemoragie cerebrovasculară sau altă hemoragie activă.
- Hipertensiune arterială severă sau necontrolată terapeutic.
- Angină pectorală.
- Diabet zaharat.
- Feocromocitom.
- Hipertiroidie.
- Glaucom cu unghi închis.
- Hiperplazie de prostată.
- Lupus eritematos sistemic.
- Administrare în asociere cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau într-un interval de două săptămâni de la întreruperea terapiei cu un IMAO.
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani.
- Ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

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

Trebuie evitată administrarea ibuprofenului în asociere cu AINS, incluzând inhibitori selectivi de 2-ciclooxigenază.

Pacienții cu astm bronșic vor cere sfatul medicului înainte de a utiliza ibuprofen (vezi mai jos).

La pacienții cu antecedente de astm bronșic sau afecțiuni alergice, tratamentul cu ibuprofen poate precipita bronhospasmul.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

Pacienții tratați cu AINS pe termen lung trebuie investigați medical periodic în vederea monitorizării reacțiilor adverse.

Ibuprofen trebuie administrat numai după o evaluare strictă a raportului beneficiu/risc în următoarele situații:

- lupus eritematos sistemic (LES) și boala mixtă a țesutului conjunctiv - risc crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8),
- tulburare congenitală de metabolizare a porfirinei (de exemplu, porfirie acută intermitentă),
- alcoolism,
- obstrucție piloro-duodenală,
- primul și al doilea trimestru de sarcină,
- alăptare.

Se va acorda o atenție deosebită în următoarele cazuri:

- tulburări gastro-intestinale și boală intestinală inflamatorie cronică (colită ulcerativă, boală Crohn) (vezi pct. 4.8);
- insuficiență cardiacă și hipertensiune arterială;
- afectare renală (vezi pct. 4.3 și 4.8);
- disfuncție hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.8);
- tulburări de hematopoieză;
- deficit de coagulare a sângelui;
- alergii, febra fânului, congestie cronică a mucoasei nazale, vegetații adenoide, boală respiratorie obstructivă cronică sau astm bronșic;
- imediat după intervenții chirurgicale majore;
- posibilitatea mascării semnelor sau simptomelor unei infecții.

#### *Hemoragie, ulcerație și perforație gastro-intestinală*

Hemoragia, ulcerația sau perforația gastro-intestinală (care poate fi letală) au fost raportate pentru toate AINS și în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de alarmare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale grave.

La pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație gastro-intestinală este mai mare o dată cu creșterea dozelor de AINS. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu doza minimă eficientă.

La acești pacienți și de asemenea, la pacienții care necesită administrarea în asociere cu doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul de afecțiuni gastro-intestinale, trebuie luată în considerare terapia asociată cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragia gastro-intestinală), mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează tratament în asociere cu medicamente care pot crește riscul de ulcerare sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulantele de tipul warfarinei sau heparinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante antiplachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt când apare hemoragia sau ulcerarea gastro-intestinală.

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece pot determina agravarea acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8).

#### *Vârstnici*

Vârstnicii prezintă o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragie și perforație gastro-intestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

#### *Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare*

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edem.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg pe zi) și în tratament de lungă durată, se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic și accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că o doză mai mică de ibuprofen (de exemplu  $\leq 1200$  mg pe zi) se asociază cu un risc crescut de infarct miocardic.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ibuprofen numai după o evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții care prezintă factori de risc în ceea ce privește apariția unor evenimente cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

#### *Reacții cutanate*

Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroza epidermică toxică, au fost raportate, foarte rar, în asociere cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienții prezintă un risc mai mare de apariție a acestor reacții, în faza inițială a terapiei, debutul reacției apărând în majoritatea cazurilor în decursul primei luni de tratament. Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt la prima apariție a unei erupții cutanate tranzitorii, a unor leziuni mucoase sau a oricărui semn de hipersensibilitate.

#### *Efect renal*

Ibuprofen poate determina retenție de sodiu, potasiu și lichid la pacienții care nu au suferit anterior de tulburări renale datorate efectului acestui medicament asupra perfuziei renale. La pacienții predispuși, acesta poate determina edeme sau poate conduce chiar la insuficiență cardiacă sau hipertensiune arterială.

Similar altor AINS, administrarea de lungă durată a ibuprofenului la animale a determinat necroză papilară renală și alte modificări renale patologice. La om, au fost raportate cazuri de nefrită interstițială acută cu hematurie, proteinurie și, episodic, sindrom nefrotic. De asemenea, s-au observat cazuri de toxicitate renală la pacienții la care prostaglandinele joacă un rol compensator în menținerea perfuziei

renale. La acești pacienți, administrarea AINS poate determina o reducere dependentă de doză a formării prostaglandinelor și, secundar, a fluxului sanguin renal care poate precipita decompensarea renală manifestă. Pacienții cu riscul cel mai mare pentru această reacție sunt cei cu disfuncție renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei cărora li se administrează diuretice și inhibitori ai ECA și vârstnicii. Întreruperea tratamentului cu AINS este, în general, urmată de revenirea la starea anterioară tratamentului.

#### *Alte precauții*

Bronhospasmul, urticaria sau edemul angioneurotic se pot accentua la pacienții cu sau care au avut în antecedente astm bronșic, rinită cronică, sinuzită, polipi nazali, vegetații adenoide sau afecțiuni alergice. Ibuprofenul poate masca semnele sau simptomele unei infecții (febră, durere și edem).

În tratamentul de lungă durată, la utilizarea de doze mari de analgezice, poate să apară cefaleea care nu trebuie tratată prin creșterea dozelor din acest medicament. În general, administrarea de rutină a analgezicelor, în special a asocierilor de mai multe substanțe analgezice diferite, poate determina leziuni renale permanente și risc de insuficiență renală (nefropatie determinată de analgezice). Acest risc poate crește în condiții de solicitare fizică, asociată cu pierdere a sărurilor și deshidratare.

Pe durata tratamentului cu ibuprofen, la pacienții cu tulburări autoimune existente (cum sunt lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv) au fost observate anumite cazuri cu simptome de meningită aseptică, cum sunt redoare de ceafă, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare.

Ibuprofenul poate inhiba temporar agregarea plachetară și poate prelungi timpul de sângerare. Prin urmare, pacienții cu deficite de coagulare sau cei cărora li se administrează anticoagulante trebuie să fie atent monitorizați.

În cazul tratamentului de lungă durată cu ibuprofen, este necesară monitorizarea periodică a funcției hepatice și a celei renale, precum și a hemogramei, în special la pacienții cu risc mare.

Consumul de alcool etilic trebuie evitat întrucât acesta poate accentua reacțiile adverse ale AINS, în special dacă acestea afectează tractul gastro-intestinal sau sistemul nervos central.

Pacienții tratați cu ibuprofen trebuie să raporteze medicului curant semnele sau simptomele de ulcerare sau hemoragie gastro-intestinală, tulburările de vedere sau alte simptome oculare, erupția cutanată tranzitorie, creșterea în greutate sau edemul.

Datorită pseudoefedrinei din compoziția sa, medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care suferă de hipertensiune arterială ușoară sau moderată, afecțiuni cardiace, tensiune intraoculară crescută.

Administrarea trebuie făcută cu precauție în cazul afectării renale ușoare sau moderate (în special în cazul asocierii cu afecțiuni cardiovasculare).

Este necesară prudență în cazul pacienților tratați simultan cu simpatomimetice de tipul derivaților de ergotamină, antidepressive triciclice, unii ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) și medicamente cu efect supresor asupra activității SNC.

#### *Colită ischemică*

După administrarea pseudoefedrinei au fost raportate câteva cazuri de colită ischemică. Tratamentul cu pseudoefedrină trebuie întrerupt și trebuie solicitat sfatul medicului dacă apar dureri abdominale bruște, sângerări rectale sau alte simptome ale colitei ischemice.

#### *Neuropatia optică ischemică*

După administrarea pseudoefedrinei au fost raportate câteva cazuri de neuropatie optică ischemică. Administrarea pseudoefedrinei trebuie întreruptă dacă apare brusc pierderea vederii sau scăderea acuității vizuale cu apariția scotomului în câmpul vizual.

#### *Afectarea fertilității la femei*

Există anumite dovezi conform cărora medicamentele care inhibă sinteza de ciclo-oxigenază/prostaglandine pot afecta fertilitatea la femei, prin efectul pe care îl au asupra ovulației. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.6).

#### *Atenționare pentru sportivi*

Sportivii de performanță trebuie avertizați că pseudoefedrina poate determina pozitivarea testelor antidoping.

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

#### Pentru ibuprofen

*Utilizarea concomitentă de ibuprofen cu următoarele substanțe trebuie evitată:*

*Acid acetilsalicilic, doză mică:* datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate în asociere. Cu toate acestea, deoarece informațiile sunt limitate, iar extrapolările datelor *ex vivo* la situațiile clinice sunt nesigure nu poate fi formulată o concluzie definitivă în cazul utilizării regulate a ibuprofenului și este puțin probabil să apară un efect relevant clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct.5.1).

*Alte AINS:* datorită efectelor sinergice, utilizarea concomitentă a mai multor AINS poate crește riscul apariției ulcerelor gastro-intestinale și hemoragiei. Prin urmare, administrarea ibuprofenului în asociere cu alte AINS trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

*Anticoagulante:* AINS pot crește efectele anticoagulantelor, cum este warfarina sau heparina (vezi pct. 4.4). În cazul unui tratament în asociere, se recomandă monitorizarea statusului coagulării.

*Ticlopidină:* AINS nu trebuie asociate cu ticlopidina datorită riscului de efect aditiv la nivelul inhibării funcției plachetare.

*Metotrexat:* AINS inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului și metabolic pot apărea anumite interacțiuni, având ca rezultat scăderea clearance-ului metotrexatului. Administrarea ibuprofenului în decurs de 24 ore înainte sau după administrarea metotrexatului poate conduce la o concentrație crescută de metotrexat și la creșterea efectelor toxice ale acestuia. Prin urmare, administrarea AINS în asociere cu doze mari de metotrexat trebuie evitată. De asemenea, în special la pacienții cu funcție renală afectată, trebuie evaluat riscul potențial de interacțiune la un tratament cu doze mici de metotrexat. În tratamentul în asociere, trebuie monitorizată funcția renală.

*Ibuprofen (ca și alte AINS) în asociere cu următoarele substanțe trebuie administrat cu prudență:*

*Moclobemidă:* crește efectul ibuprofenului.

*Fenitoină, litiu:* administrarea ibuprofen în asociere cu fenitoină sau litiu poate crește concentrația plasmatică a acestor medicamente. Este necesară monitorizarea concentrațiilor plasmaticice ale litiului și ale fenitoinii.

*Glicozide tonocardice (de exemplu, digoxina):* AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, reduce rata de filtrare glomerulară și crește concentrațiile plasmatiche ale glicozidelor tonocardice. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale digoxinei.

*Diuretice și antihipertensive:* diureticele și inhibitorii ECA pot crește nefrotoxicitatea AINS. AINS pot reduce efectul diureticelor și al antihipertensivelor, inclusiv al inhibitorilor ECA și al beta blocantelor. La pacienții cu funcție renală redusă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală redusă), administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui antagonist de angiotensină II cu un inhibitor de ciclooxigenază poate conduce la deteriorarea suplimentară a funcției rinichilor până la insuficiență renală acută. În mod normal, aceasta este reversibilă. Prin urmare, în special la pacienții vârstnici, astfel de asocieri trebuie utilizată numai cu prudență. Pacienții vor fi instruiți să consume o cantitate suficientă de lichide și în perioada imediat următoare inițierii terapiei asociate, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a parametrilor funcției renale. Administrarea ibuprofenului în asocieri cu diuretice care economisesc potasiu sau inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie. Este necesară monitorizarea kaliemiei.

*Captopril:* studii experimentale au indicat faptul că ibuprofenul contracarează efectul captoprilului de creștere a excreției de sodiu.

*Aminoglicozide:* AINS pot încetini eliminarea aminoglicozidelor și crește toxicitatea acestora.

*Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS):* risc crescut de apariție a hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

*Ciclosporină:* riscul de lezare a rinichiului de către ciclosporină crește la administrarea în asocieri a anumitor AINS. Acest efect nu poate fi exclus nici pentru asocierea ciclosporinei cu ibuprofen.

*Colestiramină:* tratamentul concomitent cu colestiramină și ibuprofen conduce la absorbția prelungită și redusă a ibuprofenului (25%). Medicamentele trebuie administrate la interval de cel puțin o oră unul de celălalt.

*Tacrolimus:* risc crescut de nefrotoxicitate.

*Zidovudină:* există dovezi ale unui risc crescut de apariție a hemartrozelor și hematoamelor la pacienții cu hemofilie și HIV + care urmează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen. Pe durata administrării zidovudinei în asocieri cu AINS, poate crește riscul de hemotoxicitate. Se recomandă efectuarea hemogramei după 1-2 săptămâni de la inițierea tratamentului în asocieri.

*Ritonavir:* poate crește concentrațiile plasmatiche ale AINS.

*Mifepristonă:* dacă AINS sunt utilizate în decurs de 8-12 zile după mifepristonă, administrarea lor poate reduce efectul mifepristonei.

*Probenecid sau sulfpirazonă:* poate întârzia eliminarea ibuprofenului. Activitatea uricozurică a acestor substanțe este redusă.

*Antibiotice chinolone:* pacienții cărora li se administrează AINS și chinolone pot prezenta risc crescut de a dezvolta convulsii.

*Sulfoniluree:* AINS pot crește efectul hipoglicemiant al sulfonilureelor. În cazul unui tratament în asociere se recomandă monitorizarea glicemiei.

*Corticosteroizi:* risc crescut de apariție a ulcerăției sau hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

*Antiagregante plachetare (de exemplu, clopidogrel și ticlopidină):* creștere a riscului de apariție a hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

*Alcool etilic, bisfosfonați și oxpentifilină (pentoxifilină):* pot potența reacțiile adverse gastro-intestinale și riscul de apariție a hemoragiei și ulcerăției.

*Baclofen:* creștere a toxicității baclofenului.

#### Pentru pseudoefedrină

*Asocieri contraindicate:*

*IMAO non-selective (iproniazida):* interacțiunea este posibilă până la 14 zile de la întreruperea unui astfel de tratament; risc de hipertensiune arterială paroxistică și hipertermie cu potențial letal.

*Asocieri nerecomandate:*

*Simpatomimetice:* clorhidratul de pseudoefedrină poate suprima parțial acțiunea hipotensivă a medicamentelor care interferează cu acțiunea simpatomimetică: bretilium, betanidină, guanetidină, debrisoquină, metildopa, beta blocante adrenergice și alfa-blocante adrenergice.

*Asocieri care necesită precauție:*

*Anestezice volatile halogenate:* risc de puseu hipertensiv. În cazul unei intervenții chirurgicale programate este de preferat să se întrerupă tratamentul cu câteva zile anterior acesteia.

*IMAO selective:* în lipsa datelor clinice, asocierea cu amine alfa simpatomimetice se face numai dacă este absolut necesar.

*Glicozide digitalice, chinidină:* pseudoefedrina poate crește riscul de apariție a aritmiilor la pacienții cărora li se administrează glicozide digitalice sau chinidină.

*Antidepresive triciclice:* administrarea în asociere cu antidepresive triciclice poate induce hipertensiune arterială, aritmie și tahicardie sau poate potența manifestările activității anticolinergice (pericol de apariție a ocluziilor intestinale, retenție urinară, glaucom). Dacă este necesară utilizarea acestei asocieri de medicamente, se recomandă reducerea dozei de antidepresive și monitorizarea atentă a stării clinice a pacientului.

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

### *Sarcină*

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea o influență negativă asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale. Datele din studii epidemiologice sugerează o creștere a riscului de avort spontan, de malformații cardiace și de gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor la începutul sarcinii. Riscul absolut de apariție a malformațiilor cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește în raport cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor a avut drept rezultat creșterea



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 prostaglandinelor în timpul organogenezei a fost raportată creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare. În timpul primului și al celui de al doilea trimestru de sarcină, ibuprofenul nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă ibuprofenul este utilizat de o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului și al celui de al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil.

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

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua până la insuficiență renală cu oligohidramnios;

mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii la:

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici.
- inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, ibuprofenul este contraindicat în timpul ultimului trimestru de sarcină.

#### *Alăptare*

Ibuprofen este excretat în laptele matern, dar la doze terapeutice în tratamentul de scurtă durată, riscul de afectare a sugarului pare puțin probabil. Cu toate acestea, dacă se recomandă un tratament de lungă durată, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a alăptării la sân.

#### *Fertilitate*

Utilizarea ibuprofenului poate afecta fertilitatea și nu se recomandă femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ibuprofen.

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

În general, ibuprofenul nu are efecte cunoscute asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, întrucât la doze mari, în cazuri individuale, se pot manifesta reacții adverse, cum sunt oboseală, somnolență, vertij (raportate ca frecvente) și tulburări de vedere (raportate ca mai puțin frecvente), capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje ar putea fi afectată. Acest efect este potențat în cazul consumului concomitent de alcool etilic.

### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente evenimente adverse observate sunt de natură gastro-intestinală. Pot apărea ulcere gastro-duodenale, perforație sau hemoragie gastro-intestinală, uneori letală, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). Greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbarea colitei și boala Crohn (vezi pct. 4.4) au fost raportate după administrare. Gastrita a fost observată mai puțin frecvent. Majoritatea reacțiilor adverse sunt dependente de doză. În special, riscul de apariție a hemoragiilor gastro-intestinale depinde de doză și de durata tratamentului. Pentru alți factori de risc cunoscuți, vezi pct. 4.4.

Edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul cu AINS.

Reacțiile adverse sunt mai puțin frecvente când doza zilnică maximă este de 1200 mg.

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele frecvențe de apariție:

*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>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Infecții și infestări	Foarte rare	A fost descrisă exacerbarea inflamațiilor provocate de infecții (de exemplu, dezvoltare a fascitei necrozante), care coincide cu utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Este posibil ca aceasta să fie asociată cu mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Prin urmare, dacă în timpul utilizării apar semne ale unei infecții sau infecția se agravează, se recomandă ca pacientul să se adreseze imediat medicului. Consultul medical este necesar pentru a se investiga dacă există indicație de terapie antiinfecțioasă/antibiotică. În cursul tratamentului cu ibuprofen au fost observate simptome ale meningitei aseptice, cu redoare a cefei, cefalee, greață, vărsături, febră sau tulburări de conștiință. Pacienții cu boli autoimune (LES, boala mixtă a țesutului conjunctiv) par a fi predispuși.
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Tulburări de hematopoieză (anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie, agranulocitoză). Primele simptome sau semne pot include: febră, durere în gât, ulceratii la nivelul mucoasei bucale, manifestări asemănătoare gripei, fatigabilitate severă, hemoragie nazală și cutanată. În cazul terapiei pe termen lung, se recomandă verificarea periodică a hemoleucogramei.
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate cum sunt urticarie, prurit, purpură și exantem, precum și crize de astm bronșic (uneori cu hipotensiune arterială). În acest caz, pacientul va fi instruit să informeze imediat medicul și să nu mai utilizeze acest medicament.
	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate severă. Simptomele pot include: edem facial, edem al limbii, edem laringial intern cu constricție a căilor aeriene, dispnee, tahicardie, scădere a tensiunii arteriale până la șoc cu potențial letal. Dacă apare unul dintre aceste simptome, lucru ce se poate întâmpla chiar de la prima administrare, este necesară intervenția imediată a unui medic.

Tulburări psihice	Foarte rare	Reacții psihotice, depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Tulburări ale sistemului nervos central, cum sunt cefalee, amețeli, somnolență, agitație, iritabilitate sau oboseală
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
	Cu frecvență necunoscută	Neuropatie optică ischemică
Tulburări acustice și vestibulare	Rare	Tinitus, tulburări auditive și vertij.
Tulburări cardiace	Foarte rare	Palpitații, insuficiență cardiacă, infarct miocardic
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Manifestări la nivelul tractului gastro-intestinal, cum sunt pirozis, dureri abdominale, greață, vărsături, flatulență, diaree, constipație și pierderi minore de sânge gastro-intestinal care, în cazuri excepționale, pot cauza anemie.
	Mai puțin frecvente	Ulcere gastro-intestinale, potențial cu hemoragie și perforare. Stomatite ulcerative, exacerbare a colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4), gastrită
	Foarte rare	Esofagită, pancreatită, formare a stricturilor intestinale, cu aspect de diafragmă. Pacientul va fi instruit să întrerupă administrarea medicamentului și să meargă imediat la medic, dacă apare durere severă la nivelul abdomenului superior, melenă sau hematemeză.
	Cu frecvență necunoscută	Colită ischemică
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare	Disfuncție hepatică, distrugere hepatică, în special în cadrul terapiei pe termen lung, insuficiență hepatică, hepatită acută
Afecțiuni cutanate sau ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Reacții buloase incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. În cazuri excepționale, în timpul unei infecții cu varicelă pot apărea infecții cutanate severe și complicații la nivelul țesutului moale (vezi și „Infecții și infestări”).
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	De asemenea, este posibil să apară rar distrugere a țesutului renal (necroză papilară) și concentrații plasmatice mari ale acidului uric.
	Foarte rare	Formare a edemelor, mai ales la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală, sindrom nefrotic, nefrită interstițială, care poate fi însoțită de insuficiență renală acută. Prin urmare, funcția renală trebuie verificată periodic.
Investigații diagnostice	Rare	Creștere a uremiei, a valorilor serice ale transaminazelor și a fosfatazei alcaline, scădere a valorilor hemoglobinei și ale hematocritului, inhibare a agregării plachetare, timp de sângerare prelungit, scădere a calcemiei, creștere a uricemiei

#### 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

### Simptomele unui supradozaj:

Ca simptome ale unui supradozaj pot să apară tulburări la nivelul sistemului nervos central, cum sunt cefalee, lipsă de concentrare și inconștiență (de asemenea, convulsii mioclonice la copii), precum și dureri abdominale, greață și vărsături. În plus, este posibil să apară hemoragii gastro-intestinale, precum și tulburări ale funcțiilor hepatice și renale. Mai pot să apară hipotensiune arterială, deprimare respiratorie și cianoză, senzație de sete, anxietate, neliniște, iritabilitate, febră, tahicardie sinusală, transpirație, insomnie, midriază, vedere încetoșată, iluzii și halucinații vizuale, astenie musculară, dificultate la micțiune, tremor, convulsii, comă, deprimare respiratorie, hipertensiune arterială, aritmie supraventriculară și ventriculară.

### Măsuri terapeutice în caz de supradozaj

Tratamentul include lavaj gastric și reechilibrare hidroelectrolitică, dacă este cazul.

Se recomandă tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Convulsiile pot fi controlate cu diazepam i.v. Clorpromazina poate fi utilă pentru tratarea agitației și halucinațiilor. Alfa-adrenoliticele, cum este fentolamina, pot fi necesare în caz de hipertensiune severă. Beta-adrenoliticele pot fi necesare în cazul apariției aritmiei.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: decongestionante nazale de uz sistemic, simpatomimetice, pseudoefedrină în combinații, codul ATC: R01BA52.

Ibuprofenul este un AINS cu acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică. Modelele convenționale de durere și inflamație din experimentele la animale arată că ibuprofenul inhibă eficace sinteza de prostaglandine. La om, ibuprofenul reduce durerea, posibil determinată de inflamație sau conexasă acesteia, edemul și febra. Ibuprofenul exercită un efect inhibitor asupra sintezei de prostaglandine prin inhibarea activității ciclooxigenazei. În plus, ibuprofenul are efect inhibitor asupra agregării plachetare indusă de ADP (adenozin difosfat) sau colagen.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Într-unul din studii, atunci când o singură doză de ibuprofen 400 mg a fost administrată cu 8 ore înainte de sau la 30 de minute după administrarea de acid acetilsalicilic (81 mg) într-o formă farmaceutică cu eliberarea imediată, a apărut o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau a agregării plachetare. Cu toate acestea, deoarece informațiile sunt limitate iar extrapolările datelor *ex vivo* la situațiile clinice sunt nesigure nu poate fi formulată o concluzie definitivă în cazul utilizării regulate a ibuprofenului și este puțin probabil să apară un efect relevant clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului.

Ibuprofenul inhibă sinteza de prostaglandine din uter, reducând astfel presiunea intrauterină de repaus și activă, contracțiile uterine periodice și cantitatea de prostaglandine eliberate în circulație. Se presupune că aceste modificări explică atenuarea durerilor menstruale. Ibuprofenul inhibă sinteza renală de

prostaglandine care poate conduce la insuficiență renală, retenție de lichide și insuficiență cardiacă la pacienții cu risc (vezi pct. 4.3).

Prostaglandinele au legătură cu ovulația și, prin urmare, utilizarea medicamentelor inhibitoare ale sintezei de prostaglandine pot afecta fertilitatea la femei (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.3).

Clorhidratul de pseudoefedrină este un simpatomimetic indirect, cu acțiune mixtă, predominant alfa, care determină vasoconstricția mucoasei nazale, reducând în acest fel rinoreea și congestia nazală; are efecte minore și ne semnificative asupra tensiunii arteriale și SNC. Este un stereoisomer dextrogir al efedrinei, cu proprietăți vasoconstrictoare, bronhodilatatoare și decongestionante asupra membranelor hiperemice ale căilor respiratorii superioare și efecte ne semnificative asupra tensiunii arteriale și SNC.

Instalarea efectului decongestiv se observă la 30 minute după administrarea orală și durează aproximativ 4 ore.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ibuprofen

După administrarea orală, ibuprofenul este absorbit parțial în stomac și apoi este absorbit complet în intestinul subțire.

După metabolizarea hepatică (hidroxilare, carboxilare), metaboliții inactivi din punct de vedere farmacologic sunt eliminați complet, în principal pe cale renală (90%), dar și pe cale biliară. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la indivizii sănătoși și la cei cu boli hepatice și renale este de 1,8 – 3,5 ore, iar legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 99%.

Pseudoefedrină

După administrare orală, clorhidratul de pseudoefedrină se absoarbe rapid și aproape complet din tractul gastro-intestinal. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 5-8 ore. Pseudoefedrina se distribuie în toate țesuturile și fluidele organismului (inclusiv în laptele matern). Între 50 și 75% din doza ingerată se excretă sub formă nemodificată în urină, restul se metabolizează în ficat prin demetilare, parahidroxilare și deaminare oxidativă, rezultând compuși inactivi.

Antiacidele (de exemplu hidroxidul de aluminiu) favorizează absorbția după administrarea orală (caolinul, din contră, o reduce); excreția urinară este diminuată de alcalinizarea urinei.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile la animale, toxicitatea subcronică și cronică a ibuprofenului a demonstrat, în principal, leziuni și ulcerații la nivelul tractului gastro-intestinal.

Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au decelat indicii cu relevanță clinică ale existenței unor efecte mutagene ale ibuprofenului. În studiile efectuate la șobolani și șoareci nu au fost găsite dovezi ale unor efecte carcinogene ale ibuprofenului.

Ibuprofenul a determinat inhibarea ovulației la iepuri, precum și tulburări de implantare la diverse specii de animale (iepuri, șobolani, șoareci). Studiile experimentale la șobolani și iepuri au indicat faptul că ibuprofenul traversează placentă. După administrarea unor doze toxice pentru mamă, la puii de șobolani a apărut un număr mare de malformații (defecte septale ventriculare).

Rezultatele studiilor preclinice nu adaugă nimic relevant privind utilizarea pseudoefedrinei care să nu fie incluse deja în Rezumatul caracteristicilor produsului.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Amidon de porumb parțial pregelatinizat

Hipromeloză 5cP

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Talc

Dibehenat de glicerol

Stearat de magneziu

#### *Film - Opadry fx Yellow:*

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Pigment sidex pe suport MICA [silicat de potasiu și aluminiu, dioxid de titan (E 171), oxid rosu de fer (E 172)]

Talc

Macrogol 3350

Galben de chinolină lac de aluminiu (E 104)

Polisorbat 80

### **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**

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate

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

Fără cerințe speciale.

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

POLISANO PHARMACEUTICALS S.A.

Șos. Alba Iulia nr. 156, cod 550052, Sibiu, jud Sibiu, România

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

14430/2022/01

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

Data ultimei reînnoiri: Mai 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2022