

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Modafen 200 mg/30 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 155,303 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, lenticulare, de culoare albă sau aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Modafen 200 mg/30 mg este indicat pentru ameliorarea temporară a simptomelor asociate gripei și răcelii: congestie nazală și sinusală, cefalee, febră, dureri în gât, dureri musculare și articulare.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### 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).

Dacă la adolescenți (cu vârsta peste 12 ani) este necesar ca acest medicament să fie administrat mai mult de 3 zile sau dacă simptomele se agravează, trebuie să se adreseze unui medic.

Dacă la adulți este necesar ca acest medicament să fie administrat mai mult de 3 zile pentru febră sau mai mult de 4 zile pentru calmarea durerilor, sau dacă simptomele se agravează sau persistă, pacientul trebuie avertizat să se adreseze unui medic pentru reevaluarea diagnosticului și tratamentului.

##### Copii cu vârsta sub 12 ani

Modafen nu este recomandat pentru utilizarea la copiii cu vârsta sub 12 ani.

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Nu este necesară o scădere specifică a dozei, cu excepția cazurilor în care funcția renală sau hepatică sunt afectate.

AINS trebuie administrate cu deosebită atenție la pacienții vârstnici care sunt mult mai predispuși la evenimente adverse și prezintă risc crescut de hemoragii gastro-intestinale potențial letale, ulceratii sau perforatii (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*

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**

Administrare pe cale orală.

Se recomandă administrarea comprimatelor filmate cu un pahar de apă; comprimatele se înghit întregi și nu trebuie sfărâmate sau mestecate. Administrarea împreună cu alimente îmbunătățește tolerabilitatea medicamentului.

Se recomandă ca pacienții cu tulburări dispeptice să utilizeze Modafen împreună cu alimente.

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

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, acid acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) 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 sau a altor AINS.
- Ulcer gastro-intestinal/hemoragie activă sau antecedente de ulcer gastro-intestinal/hemoragie recurente (două sau mai multe episoade distincte de ulceratii 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 (Clasa IV clasificarea NYHA) (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.
- Epilepsie
- Administrare concomitentă cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) sau în interval de două săptămâni de la întreruperea terapiei cu un IMAO.
- Copii cu vârsta sub 12 ani și greutatea  $\leq 40$  kg.
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea dozei minime eficiente pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomatologiei (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

Utilizarea de ibuprofen concomitent cu AINS, incluzând inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2, trebuie evitată.

Pacienți tratați cu AINS pe termen lung trebuie investigați medical regulat în vederea monitorizării evenimentelor adverse.

Ibuprofenul 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);  
Pe durata tratamentului cu ibuprofen, anumite cazuri cu simptome de meningită aseptică, cum sunt redoare de ceafă, cefalee, greață, vărsături, febră sau dezorientare, au fost observate la pacienții cu tulburări autoimune existente (cum sunt lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv).
- tulburare congenitală de metabolizare a porfirinei (de exemplu, porfirie acută intermitentă);
- alcoolism. Consumul de alcool etilic trebuie evitat, întrucât acesta poate accentua reacțiile adverse ale AINS, în special cele care afectează tractul gastro-intestinal sau sistemul nervos central.
- obstrucție piloro-duodenală.

Se va acorda o atenție deosebită în următoarele cazuri:

- tulburări gastro-intestinale și boală intestinală inflamatorie cronică (rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn) (vezi pct. 4.8);  
AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn), deoarece pot determina agravarea acestor afecțiuni (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;
- deficite de coagulare a sângelui;
- bronhospasmul, urticaria sau angioedemul se pot accentua la pacienții cu episod acut sau antecedente de: alergii, febra fânului, rinită cronică, sinuzită, vegetații adenoide (polipi nazali), boală respiratorie obstructivă cronică, astm bronșic, sau alte afecțiuni alergice;
- imediat după intervenții chirurgicale majore.

Ibuprofenul poate masca semnele sau simptomele unei infecții (febră, durere și edem).

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

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

Riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație gastro-intestinală este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici, cei tărâți, cu greutate corporală mică, cei care consumă băuturi alcoolice. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză disponibilă.

La acești pacienți și de asemenea, la pacienții care necesită administrarea concomitentă de 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 tulburări gastro-intestinale, 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 concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulcerare sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulatele de tipul warfarinei sau heparinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante plachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Când apare hemoragia sau ulcerarea gastro-intestinală la pacienții aflați în tratament cu ibuprofen, tratamentul trebuie întrerupt.

#### *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).

#### *Copii și adolescenți*

Există risc de apariție a insuficienței renale la copiii și adolescenții care suferă de deshidratare.

#### *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 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 diagnosticată, 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).

De asemenea, înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumători), trebuie efectuată o analiză atentă, în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg pe zi).

#### *Reacții cutanate*

Reacții cutanate grave, unele dintre acestea letale, incluzând dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza 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*

Ibuprofenul poate determina retenție de sodiu, potasiu și lichide la pacienții care nu au suferit anterior de tulburări renale ca urmare a 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 de 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 care iau diuretice și inhibitori ai ECA și vârstnicii. La acești pacienți funcția renală trebuie monitorizată periodic, deoarece se poate deteriora după tratamentul cu orice AINS. Întreruperea tratamentului cu AINS este, în general, urmată de revenirea la starea anterioară tratamentului.

#### *Alte precauții*

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.

Ibuprofenul poate inhiba temporar agregarea plachetară și prelungi timpul de sângerare. Prin urmare, pacienții cu deficite de coagulare sau cei aflați sub terapie cu anticoagulante trebuie atent monitorizați. În cazul tratamentului de lungă durată cu ibuprofen, este necesară monitorizarea periodică a funcției hepatice și a hemogramei, în special la pacienții cu risc mare.

Pacienții tratați cu ibuprofen trebuie să se adreseze medicului în cazul apariției tulburărilor de vedere (vedere încețoșată, scotoame, tulburări de percepție a culorilor); administrarea de ibuprofen trebuie întreruptă și se recomandă efectuarea unui control oftalmologic.

#### *Afectarea fertilității la femei*

Există anumite dovezi conform cărora medicamentele care inhibă sinteza de ciclooxygenază / 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).

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 ce inhibă activitatea SNC.

#### *Atenționare pentru sportivi*

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

Modafen 200 mg/30 mg comprimate filmate conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

### Pentru ibuprofen

*Asocieri nerecomandate:*

*Acid acetilsalicilic:*

În general, administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este recomandată din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente 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 administrat în doză mică. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 5.1).

*Acid acetilsalicilic sau alte AINS:* din cauza efectelor sinergice, utilizarea concomitentă a mai multor AINS poate crește riscul apariției ulcerelor gastro-intestinale și hemoragiei. Prin urmare, administrarea concomitentă de ibuprofen cu acid acetilsalicilic sau alte AINS trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

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

*Antiagregante plachetare (de exemplu, clopidogrel și ticlopidină):* AINS nu trebuie asociate cu antiagregante plachetare din cauza riscului unui efect aditiv la nivelul inhibării funcției plachetare cu creșterea riscului de apariție a hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

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

*Trimetoprim:* AINS pot crește riscul de hiperkaliemie al acestui medicament.

*Asocieri care necesită precauție:*

*Moclobemidă:* crește efectul ibuprofenului.

*Fenitoină, litiu:* administrarea concomitentă de Modafen cu fenitoină sau litiu poate crește concentrația plasmatică a acestor medicamente. Este necesară verificarea concentrațiilor plasmatice ale litiului și se recomandă controlul concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii.

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

*Diuretice și antihipertensive:* diureticele (de ansă sau tiazidice) 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, o astfel de asociere trebuie utilizată numai cu prudență, în special la pacienții vârstnici. 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 concomitentă de Modafen și diuretice care economisesc potasiu sau inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie. Este necesară monitorizarea atentă a potasemiei.

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

*Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) (cum sunt paroxetina, sertralina, citalopramul):* risc crescut de apariție a hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

*Ciclosporină:* riscul de lezare a rinichiului de către ciclosporină crește la administrarea concomitentă 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 hemofilia HIV pozitivi care urmează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen (crește timpul de sângerare). Pe durata administrării concomitente de zidovudină și AINS, poate crește riscul de hemotoxicitate. Se recomandă efectuarea hemogramei după 1-2 săptămâni de la inițierea utilizării concomitente.

*Ritonavir:* poate crește concentrațiile plasmaticice 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 uricazurică a acestor substanțe este redusă.

*Chinolone:* pacienții care iau AINS și chinolone pot prezenta risc crescut de a dezvolta convulsii.

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

*Corticosteroidi:* există risc crescut de apariție a ulcerației sau hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

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

*Baclofen:* creștere a toxicității baclofenului.

#### Pentru pseudoefedrină

*Asocieri contraindicate:*

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

*Asocieri nerecomandate:*

*Simpatomimetice și simpatolitice:* Pseudoefedrina poate crește efectele simpatomimeticilor, de exemplu, decongestionante sau medicamente care scad apetitul alimentar.

Clorhidratul de pseudoefedrină poate suprima parțial acțiunea hipotensoare a medicamentelor care interferează cu acțiunea simpatomimetică: brelilium, betanidină, guanetidină, debrisoquină, metildopa, medicamente blocante alfa- și beta- adrenergice.

*Guanetidina, rezerpina și metildopa:* pot scădea efectele pseudoefedrinei.

*Asocieri care necesită precauție:*

*Anestezice volatile halogenate:* risc de puseu hipertensiv. În caz de intervenție chirurgicală programată este preferabil să se întrerupă tratamentul cu câteva zile anterior acestuia.

*MAO 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 care primesc glicozide digitalice sau chinidină.

*Antidepresive triciclice:* administrarea concomitentă 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*

Medicamentul nu trebuie administrat în timpul sarcinii, din cauză că:

Inhibarea sintezei de prostaglandine de către ibuprofen 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 de prostaglandină la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește în raport de doză și de durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină a avut drept rezultat creșterea numărului de sarcini pierdute pre- și postimplant și a letalității embrio-fetale. În plus, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandină în timpul organogenezei a fost raportată creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare. Dacă ibuprofenul este utilizat de o femeie care încearcă să rămână gravidă doza trebuie să fie cât mai mică și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil. În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandină pot expune:

- faptul 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 de către ibuprofen.

Există o posibilă relație între apariția de malformații fetale și expunerea la pseudoefedrină în primul trimestru de sarcină.

*Alăptare*

Administrarea medicamentului la femeile care alăptează este contraindicată deoarece:

- ibuprofenul este excretat în laptele uman, deși la doze terapeutice în timpul tratamentului de scurtă durată, riscul de afectare a sugarului pare puțin probabil.



- pseudoefedrina se excretă în laptele matern în cantitate mare și poate determina reacții adverse cardio-vasculare și neurologice la sugar.

#### *Fertilitate*

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 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 influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, la doze mari, în cazuri individuale, pot apărea reacții adverse, cum sunt oboseală, somnolență, vertij și tulburări de vedere (raportate ca mai puțin frecvente); de aceea, ar putea fi poate influențate negativ activitățile ce necesită atenție sporită, coordonare motorie și decizii rapide (de exemplu lucrul la înălțime, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje). Acest efect este potențat în cazul consumului concomitent de alcool etilic.

#### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții 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). După administrarea medicamentului au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbarea colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Gastrita a fost observată mai puțin frecvent. Riscul de apariție a hemoragiilor gastro-intestinale depinde de doză și de durata tratamentului.

Au fost raportate în tratamentul cu AINS: edeme, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă.

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).

Au fost raportate în tratamentul cu pseudoefedrină: dispepsie, tulburări gastro-intestinale, hemoragii, greață, vărsături, diaree, polidipsie, reacții alergice, hipersudorație, cefalee, amețeli, palpitații, tahicardie, aritmii, crize hipertensive, crize de glaucom cu unghi închis, stări de neliniște, insomnie, probleme urinare (disurie, retenție urinară) în special în caz de afecțiuni uretro-prostatice preexistente. Pot apărea slăbiciune musculară, tremor, anxietate, halucinații, trombocitopenie.

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 MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Infecții și infestări	Rare	Meningită aseptică cu redoare a cefei, cefalee, greață, vărsături, febră sau tulburări de conștiență. Pacienții cu boli autoimune (LES, boala mixtă a țesutului conjunctiv) par a fi predispuși la meningită aseptică.
	Foarte rare	A fost descrisă exacerbarea inflamațiilor provocate de infecții (de exemplu, dezvoltare a fasciitei necrozante), care coincide cu utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Este posibil ca aceasta să fie consecința mecanismului de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Ca urmare, dacă în timpul utilizării apar semne ale unei infecții sau infecția se agravează, pacientul trebuie avertizat să se adreseze imediat medicului. Consultul medical este necesar pentru a se investiga dacă există indicație de terapie antiinfecțioasă/antibiotică.
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Tulburări de hematopoieză (anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie, agranulocitoză). Primele simptome sau semne pot include: febră, durere în gât, ulcerații la nivelul mucoasei bucale, manifestări asemănătoare gripei, fatigabilitate severă, epistaxis și hemoragie cutanată. În cazul terapiei pe termen lung, se recomandă verificarea periodică a hemogramei. Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	S-au raportat următoarele reacții de hipersensibilitate cum sunt: Reacții alergice nespecifice și anafilactoidice; Reacții la nivelul aparatului respirator cum sunt astm bronșic, astm bronșic agravat, bronhospasm sau dispnee (uneori cu hipotensiune arterială); Tulburări cutanate, inclusiv erupții cutanate de diferite tipuri, prurit, urticarie, purpură și exantem. În acest caz, pacientul va fi instruit să informeze imediat medicul și să nu mai utilizeze Modafen.
	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate severă. Simptomele pot include: edem facial, edem al limbii, edem laringian intern cu constricție a căilor aeriene, dispnee, tahicardie, scădere a tensiunii arteriale până la șoc cu potențial letal.  Reacții buloase care includ sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și eritem polimorf. Dacă apare unul dintre aceste simptome, ceea ce se poate întâmpla chiar de la prima administrare, este necesară intervenția imediată a unui medic.

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări psihice	Foarte rare	Reacții psihotice, halucinații depresie, labilitate emoțională
	Cu frecvență necunoscută	Simptome maniacale cum sunt: insomnie, iritabilitate sau dispoziție euforică, stimă de sine exagerată, hiperactivitate/activitate crescută sau agitație, fugă de idei, logoree și distractibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Tulburări ale sistemului nervos central, cum sunt cefalee, vertij, amețeli, anxietate, insomnie, iritabilitate, stări de agitație, oboseală.
	Cu frecvență necunoscută	Accident vascular cerebral cauzat de riscul ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale.
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere, cum este sensibilitatea la lumină
	Rare	Discromatopsie și ambliopie toxică.
	Cu frecvență necunoscută	Crize de glaucom cu unghi închis.
Tulburări acustice și vestibulare	Rare	Tinitus, tulburări auditive și vertij.
Tulburări cardiace	Rare	Insuficiență cardiacă
	Foarte rare	Palpitații, tahicardie, aritmii, infarct miocardic
Tulburări vasculare	Foarte rare	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
	Cu frecvență necunoscută	Crize hipertensive
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Bronhospasm mai ales la pacienții cu astm bronșic, exacerbare a astmului bronșic
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, vărsături, pirozis, diaree, constipație, flatulență.
	Frecvente	Manifestări la nivelul tractului gastro-intestinal, cum sunt: dispepsie, dureri abdominale și sângerări gastro-intestinale minore care, în cazuri excepționale, pot cauza anemie.
	Mai puțin frecvente	Ulcere gastro-intestinale, potențial cu hemoragie și perforare (cu hematemeză, melenă). Perforarea unei diverticulite. 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, greață și vărsături.
	Cu frecvență necunoscută	Colită ischemică
Tulburări hepatobiliare	Rare	Modificări ale funcției hepatice (de regulă reversibile)
	Foarte rare	Disfuncție hepatică, distrugere hepatică, în special în cadrul terapiei pe termen lung, insuficiență hepatică, hepatită acută

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Alopecie  În cazuri excepționale, în timpul unei infecții cu varicelă pot apărea infecții cutanate severe și complicații la nivelul țesuturilor moi (vezi și „Infecții și infestări”).
	Cu frecvență necunoscută	Hipersudorație Pustuloză exantematică generalizată acută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Slăbiciune musculară, tremor.
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Oligurie, distrugere a țesutului renal (necroză papilară) care poate duce la insuficiență renală și concentrații plasmatiche 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. Ca urmare, funcția renală trebuie verificată periodic. Cistită, hematurie
	Cu frecvență necunoscută	Disurie, retenție urinară, în special în caz de afecțiuni uretro-prostatice preexistente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte rare	Retenție de sodiu și lichide. Edeme
	Cu frecvență necunoscută	Polidipsie
Investigații diagnostice	Rare	Creștere a uremiei, a concentrațiilor plasmatiche 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

##### *Simptomatologie*

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 hepatică și renală. Mai pot să apară hipotensiune arterială, deprimare respiratorie și cianoză, senzație de sete, polidipsie, anxietate, neliniște, iritabilitate, febră, tahicardie sinusală, hipersudorație, insomnie, midriază, tulburări de vedere, iluzii și halucinații vizuale, slăbiciune musculară, dificultate la micțiune, tremor, convulsii, comă, deprimare respiratorie, hipertensiune arterială, aritmie supraventriculară și ventriculară.

### *Abordare terapeutică*

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

Se recomandă tratament suportiv și de susținere a funcțiilor vitale.

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

Poate fi necesară cateterizarea vezicii urinare.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

Mecanismul de acțiune al Modafenului asociază efectele ibuprofenului și pseudoefedrinei.

Ibuprofenul, derivat de acid fenilpropionic, este un antiinflamator nesteroidian cu proprietăți analgezice, antiinflamatorii și antipiretice. În cazul dozelor mici prezintă efect analgezic, iar în cazul dozelor mari are efect antiinflamator. Mecanismul de acțiune este reprezentat de inhibarea ciclooxigenazei cu scăderea producerii de prostaglandine. Reduce sensibilitatea vasculară la bradikinină și histamină, afectează producția de limfokine a limfocitelor T și suprimă vasodilatația. În plus, ibuprofenul are efect inhibitor asupra agregării plachetare indusă de ADP (adenozin difosfat) sau colagen. Prezintă o toleranță digestivă bună. Efectul analgezic se instalează la o jumătate de oră după administrarea orală, efectul antipiretic maxim este atins după 2 până la 4 ore. Efectele antipiretic și analgezic variază în funcție de doză și durează, de obicei, 4 până la 6 ore după administrarea orală.

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 în intervalul de 8 ore dinainte de sau în decurs de 30 de minute de la administrarea 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 administrat în doză mică. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 4.5).

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 nesemnificative asupra tensiunii arteriale și SNC. Este un stereoizomer dextrogir al efedrinei, cu proprietăți vasoconstrictoare, bronhodilatatoare și decongestionante asupra membranelor hiperemice ale căilor respiratorii superioare și efecte nesemnificative 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 administrare orală, ibuprofenul se absoarbe bine și rapid (este absorbit parțial în stomac și apoi este absorbit complet în intestinul subțire), concentrația plasmatică maximă fiind atinsă după 45 minute, respectiv după 3 ore în cazul ingerării concomitente de alimente. Ibuprofenul se leagă de proteinele plasmatică, însă legarea este reversibilă. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 99%. Metabolizarea hepatică este relativ rapidă. 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. Medicamentul se poate acumula în organism în cazul reducerii excreției. Excreția ibuprofenului este completă după 24 ore de la administrarea ultimei doze. Biodisponibilitatea este influențată nesemnificativ de alimente. Ibuprofenul traversează bariera placentară și se excretă în laptele matern, în concentrație mai mică de 1 μg/ml.

### Pseudoefedrină

După administrare orală, clorhidratul de pseudoefedrină se absoarbe rapid și aproape complet din tractul gastro-intestinal. Antiacidele (de exemplu hidroxidul de aluminiu) favorizează absorbția după administrarea orală (caolinul, din contră, o reduce). Pseudoefedrina se distribuie în toate țesuturile și fluidele organismului (inclusiv în laptele uman). Între 70-90% se excretă sub formă nemodificată în urină. 1 până la 6% se excretă sub forma metabolitului activ norpseudoefedrină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază în funcție de pH-ul urinar între 5-16 ore; 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 inhibiția ovulației la iepuri, precum și afectarea implantării la diverse specii de animale (iepuri, șobolani, șoareci). Studiile experimentale la șobolani și iepuri au indicat faptul că ibuprofenul traversează placenta. După administrarea unor doze toxice pentru mamă, un număr mare de malformații (defecte septale ventriculare) au apărut la puii de șobolani.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### *Nucleu*

Lactoză monohidrat

Amidon din porumb

Celuloză microcristalină

Amidon de porumb pregelatinizat

Amidonglicolat de sodiu (tip C)

Laurilsulfat de sodiu

Povidonă K25

Acid stearic

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

*Film*

Hipromeloză 2910/3

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 6000

Simeticonă emulsie SE4

**6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

**6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 comprimate filmate

Cutie cu un blister din PVC/Al a 12 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 12 comprimate filmate

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

STADA M&D S.R.L.

Str. Sfântul Elefterie, Nr.18, Parte A, Etaj 1

Sector 5, 050525 București, România

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

480/2007/01-02-03-04

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2007

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie, 2022