

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

APSELAN PLUS, 200 mg + 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*) i 30 mg pseudoefedryny chlorowodoru (*Pseudoephedrini hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana zawiera 123,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane, koloru białego do jasnokremowego, okrągłe ze ściętymi brzegami, o średnicy nominalnej 12 mm, bez plam i uszkodzeń.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie doraźne w celu złagodzenia objawów niedrożności nosa i zatok obocznych nosa z towarzyszącym bólem głowy, bólów związanych z niedrożnością zatok oraz gorączką w przebiegu grypy lub przeziębienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do podawania doustnego i do krótkotrwałego stosowania. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

Ten złożony produkt leczniczy należy stosować tylko w przypadku, gdy niezbędne jest działanie pseudoefedryny chlorowodoru polegające na zmniejszeniu przekrwienia błon śluzowych nosa oraz przeciwbólowe i (lub) przeciwzapalne działanie ibuprofenu. Jeśli przeważa jeden z objawów (występuje pojedynczo albo przekrwienie błony śluzowej nosa lub ból głowy i (lub) gorączka) bardziej korzystne jest przeprowadzenie leczenia pojedynczą substancją.

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

Jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego dłużej niż 3 dni lub jeśli objawy ulegają nasileniu, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 15 lat

1 do 2 tabletek doustnie co 4 – 6 godzin po posiłkach. Nie należy stosować dawki większej niż 6 tabletek na dobę (maksymalna dawka dobową 1200 mg ibuprofenu i 180 mg pseudoefedryny chlorowodoru w dawkach podzielonych).

Dzieci

Produkt leczniczy Apselan Plus jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 15 lat (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania, o ile nie jest zaburzona czynność nerek lub wątroby. Jeśli występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby u pacjenta, lekarz powinien ustalić dawkowanie indywidualnie.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie jest wymagane zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek lub wątroby (patrz punkty 4.4). Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Sposób podawania

Produkt przeznaczony jest do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ibuprofen, pseudoefedrynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- U pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), lub u pacjentów z reakcją nadwrażliwości w wywiadzie (np. astma, skurcz oskrzeli, nieżyt błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) podczas stosowania ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ,
- Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w wywiadzie, związane z wcześniejszym stosowaniem leków z grupy NLPZ,
- Czynnny lub nawracający wrzód trawienny, lub krwawienia (potwierdzone dwa lub więcej odrębne epizody owrzodzeń lub krwawień),
- U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy, jaskrą zamkniętego kąta, cukrzycą lub chorobą tarczycy,
- Skaza krwotoczna,
- Ciężka niewydolność wątroby, ciężka niewydolność nerek lub ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA),
- Ciąża lub okres karmienia piersią,
- Ciężkie zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, dławica piersiowa, częstoskurcz,
- Zatrzymanie moczu,
- U pacjentów przyjmujących inne leki z grupy NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2, leki przeciwbólowe lub leki obkurczające błonę śluzową nosa,
- U pacjentów przyjmujących trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne,
- U pacjentów otrzymujących lub którzy w ciągu ostatnich dwóch tygodni otrzymywali, inhibitory monoaminooksydazy (MAO),
- Nadczynność tarczycy,
- Jaskra z wąskim kątem,
- Krwotoczny udar mózgu w wywiadzie lub występowanie czynników ryzyka, które mogą zwiększać ryzyko krwotocznego udaru mózgu, na przykład w wyniku przyjmowania leków zwężających naczynia krwionośne lub innych leków zmniejszających przekrwienie, stosowanych doustnie lub donosowo (patrz punkt 4.5).
- Nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Apselan Plus z innymi NLPZ, w tym również z selektywnymi inhibitorami COX-2 (patrz punkt 4.3 oraz 4.5).
- Działania niepożądane można ograniczyć poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy okres konieczny do ustąpienia objawów (patrz poniżej: krwawienie z przewodu pokarmowego oraz ryzyko sercowo-naczyniowe).
- Jeśli objawy nasiliły się, trwają dłużej niż 3 dni lub wystąpią inne objawy nie związane ze stanem początkowym, należy przerwać leczenie, chyba że lekarz zaleci inaczej.
- Osoby w podeszłym wieku: zanotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu NLPZ, zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.2).
- Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja: krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacja, które mogą być śmiertelne, odnotowano w przypadku stosowania wszystkich NLPZ, w każdym momencie leczenia, z lub bez objawów ostrzegawczych lub występujących poważnych zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.
- Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacja zwiększa się wraz ze wzrostem dawek NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniem w wywiadzie, szczególnie z powikłanym krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), u osób w podeszłym wieku. Pacjenci ci powinni rozpoczynać leczenie od możliwie najmniejszej dawki. U tych pacjentów, a także u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małej dawki aspiryny lub innych leków, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, należy stosować leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) (patrz poniżej oraz punkt 4.5).
- Pacjenci, u których w wywiadzie wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, zwłaszcza, gdy są w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowej fazie leczenia.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).
- Produkt leczniczy Apselan Plus należy odstawić w momencie wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia.
- NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna), gdyż ich stan może ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8 - Działania niepożądane).
- U pacjentów z zaburzeniami czynności serca lub nerek, należy zachować ostrożność, ponieważ stosowanie NLPZ może powodować pogorszenie czynności nerek.
- Układ sercowo-naczyniowy i mózgowo-naczyniowy: badania kliniczne wskazują, że stosowanie niektórych NLPZ (ibuprofenu), zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np. ≤ 1200 mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych. W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (NYHA II-III), rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych leczenie ibuprofenem należy stosować po jego starannym rozważeniu, przy czym należy unikać stosowania w dużych dawkach (2400 mg na dobę). Należy także starannie rozważyć włączenie długotrwałego leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca i palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane są duże dawki ibuprofenu (2400 mg na dobę).
- Konieczne jest ostrzeżenie (przez lekarza lub farmaceutę) przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z obecnością w wywiadzie **arytmii, zawału mięśnia sercowego, nadciśnienia tętniczego** i (lub) **niewydolności serca**, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano przypadki zatrzymania płynów, nadciśnienia tętniczego i obrzęków.

- Zgłaszano przypadki zespołu Kounisa u pacjentów leczonych produktem Apselan Plus. Zespół Kounisa definiuje się jako objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego występujące wtórnie do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości, związane ze zwężeniem tętnic wieńcowych i mogące prowadzić do zawału mięśnia sercowego.
- Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR ang. severe cutaneous adverse reaction), w tym złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (SJS ang. Stevens-Johnson syndrome) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN ang. toxic epidermal necrosis), polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS ang. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP ang. acute generalized exanthematous pustulosis) mogące zagrażać życiu lub prowadzić do śmierci, były notowane w związku ze stosowaniem ibuprofenu (patrz punkt 4.8). Większość tych reakcji wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczą o wystąpieniu tych reakcji, należy natychmiast odstawić ibuprofen i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (stosownie do przypadku).
- Podczas stosowania ibuprofenu i produktów zawierających pseudoefedrynę, mogą wystąpić ciężkie reakcje skórne, takie jak ostra uogólniona osutka krostkowa, która może wystąpić w ciągu pierwszych 2 dni leczenia, razem z gorączką oraz licznymi, małymi, zwykle niepęcherzykowymi krostkami pojawiającymi się na obrzękniętych zmianach rumieniowych głównie umiejscowionych w zgięciach skóry, na tułowie i na kończynach górnych. Pacjentów należy uważnie obserwować. Jeśli wystąpią takie objawy, jak gorączka, rumień lub pojawienie się licznych niewielkich krostek, należy odstawić produkt Apselan Plus i jeśli to konieczne, wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Toczeń rumieniowaty układowy oraz mieszana choroba tkanki łącznej - zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8).
- Ponieważ NLPZ mogą zakłócać czynności płytek krwi, należy je stosować ostrożnie u pacjentów z krwawieniem wewnątrz czaszkowym i skazą krwotoczną.
- Pacjenci z astmą, nadciśnieniem tętniczym, chorobami serca, cukrzycą, marskością wątroby, niewydolnością nerek, chorobami tarczycy lub rozrostem gruczołu krokowego powinni przed użyciem tego produktu skonsultować się z lekarzem (patrz punkt 4.3 oraz 4.8).
- Istnieje ryzyko pogorszenia czynności nerek u odwodnionych pacjentów - młodzieży.
- Jednoczesne, długotrwałe stosowanie różnych leków przeciwbólowych może prowadzić do uszkodzenia nerek z ryzykiem niewydolności nerek (nefropatia postanalgetyczna).
- U pacjentów, u których występuje czynna lub w wywiadzie astma oskrzelowa oraz choroby alergiczne ze względu na możliwość wystąpienia skurczu oskrzeli.
- Stosowanie NLPZ może zmniejszać płodność kobiet (patrz punkt 4.6). Istnieją ograniczone dowody na to, że leki, które hamują syntezę cyclooxygenazy/prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po odstawieniu produktu leczniczego.
- Podczas stosowania produktu leczniczego należy unikać spożywania alkoholu.
- Stosowanie pseudoefedryny chlorowodoru może skutkować pozytywnym wynikiem testu antydopingowego.
- Podobnie jak w przypadku innych leków, które stymulują ośrodkowy układ nerwowy, istnieje ryzyko nadużywania pseudoefedryny. Podczas stosowania wyższych dawek mogą wystąpić działania toksyczne. Długotrwałe stosowanie może prowadzić do tachyfilaksji oraz zwiększenia ryzyka przedawkowania. Po nagłym zaprzestaniu leczenia może wystąpić depresja.
- Niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego. Podczas stosowania pseudoefedryny zgłaszano przypadki niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego. Należy zaprzestać podawania pseudoefedryny, jeśli u pacjenta wystąpi nagła utrata wzroku lub pogorszenie ostrości widzenia, np. w postaci mroczków.
- Maskowanie objawów zakażenia podstawowego: produkt leczniczy Apselan Plus może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli produkt leczniczy Apselan Plus stosowany jest z powodu gorączki lub bólu związanych z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Produkt leczniczy zawiera 0,1239 g laktozy (0,06195 g glukozy i 0,06195 g galaktozy) na jedną tabletkę powlekaną. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie ibuprofenu w połączeniu z warfaryną lub heparyną bez nadzoru lekarza jest niebezpieczne.

Leki nie zalecane do jednoczesnego stosowania:

Kwas acetylosalicylowy

Generalnie, nie zaleca się jednoczesnego stosowania ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego, ponieważ potencjalnie zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1).

Inne NLPZ

Inne leki z grupy NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2: należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej NLPZ, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Leki wymagające zachowania szczególnej ostrożności podczas jednoczesnego stosowania:

Ze względu na zgłoszone interakcje należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednym z następujących leków:

Jednoczesne stosowanie pseudoefedryny z:	Możliwa reakcja
Nieselektywne inhibitory MAO (iproniazyd)	Nie należy podawać pacjentom leczonym inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) lub w ciągu 14 dni od zaprzestania takiego leczenia, ponieważ ryzyko wystąpienia epizodu z nadciśnieniem napadowym, takim jak nadciśnienie tętnicze może prowadzić do hipertermii, która może być śmiertelna (patrz punkt 4.3).
Inne pośrednio działające podawane doustnie lub donosowo leki sympatykomimetyczne lub leki zwężające naczynia, leki a-sympatykomimetyczne, fenylopropanolamina, fenylefryna, efedryna, metylofenidatyna	Ryzyko zwężenia naczyń i (lub) nadciśnienie tętnicze.
Odwracalne inhibitory monoaminooksydazy A (RIMA), linezolid, alkaloidy sporyszu,	Ryzyko zwężenia naczyń i (lub) nadciśnienie tętnicze.

dopaminergicznego alkaloidy sporyszu zwężającego naczynia	
Ulatniające się chlorowcowane leki znieczulające	Okołooperacyjne ostre nadciśnienie tętnicze. W przypadku zaplanowanego zabiegu należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Apselan Plus na kilka dni przed zabiegiem.
Guanetydyna, rezerpina i metylodopa	Działanie pseudoefedryny może być osłabione.
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Działanie pseudoefedryny może być osłabione bądź wzmocnione.
Glikozydy nasercowe, takie jak digoksyna, chinidina lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Zwiększona częstość arytmii.

Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z:	Możliwa reakcja
Inne NLPZ	Jednoczesne stosowanie kilku NLPZ może zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej i krwawienia z przewodu pokarmowego ze względu na efekt synergiczny. Należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu z innymi NLPZ (patrz punkty 4.3 i 4.4).
Digoksyna	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Apselan Plus z produktami zawierającymi digoksynę może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w surowicy krwi. Kontrola stężenia digoksyny w surowicy krwi nie jest wymagana w przypadku przestrzegania zalecanego stosowania (przez maksymalnie 5 dni).
Kortykosteroidy	Kortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza tych ze strony przewodu pokarmowego (żołądkowo-jelitowe owrzodzenia lub krwawienia) (patrz punkt 4.3).
Leki przeciwplatekcyjne	Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
Kwas acetylosalicylowy	Generalnie, nie zaleca się jednoczesnego stosowania ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego, ponieważ potencjalnie zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie

	ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1).
Antykoagulanty (leki przeciwzakrzepowe) np. warfaryna, tyclopidyna, kłopidogrel, tirofiban, eptifibatyd, abcyksymab, iloprostem	Niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak Ibuprofen, mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.4).
Fenytoina	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Apselan Plus z produktami zawierającymi fenytoinę może zwiększać stężenie tych produktów w surowicy krwi. Kontrola stężenia fenytoiny w surowicy krwi nie jest z reguły wymagana w przypadku przestrzegania zalecanego stosowania (przez maksymalnie 5 dni).
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)	Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
Lit	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Apselan Plus z produktami zawierającymi lit może powodować zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi. Kontrola stężenia litu w surowicy krwi nie jest z reguły wymagana w przypadku przestrzegania zalecanego stosowania (przez maksymalnie 5 dni).
Probenecyd i sulfinpirazon	Produkty lecznicze, które zawierają probenecyd lub sulfinpirazon, mogą opóźniać wydalanie ibuprofenu.
Leki moczopędne, inhibitory ACE, leki betaadrenolityczne i antagoniści angiotensyny II	NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE, leków beta-adrenolitycznych lub antagonistów angiotensyny II i leków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze pogorszenie funkcji czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, działanie to jest zazwyczaj odwracalne. W związku z tym, równoczesne podawanie tych leków powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani. Należy stosować monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego. Pracę nerek należy monitorować także po zakończeniu leczenia.
Leki moczopędne oszczędzające potas	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Apselan Plus wraz z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas może prowadzić do hiperkaliemii (zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi).
Metotreksat	Podanie produktu leczniczego Apselan Plus w ciągu 24 godzin przed lub po podaniu metotreksatu, może prowadzić do zwiększenia

	stężenia metotreksatu i zwiększenia jego toksycznego działania.
Cyklosporyna	Jednoczesne podawanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych z cyklosporyną może zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek przez cyklosporynę. Działania tego nie można wykluczyć w przypadku połączenia cyklosporyny z ibuprofenem.
Takrolimus	Ryzyko nefrotoksycznością zwiększa się, jeśli oba produkty lecznicze podawane są jednocześnie.
Zydowudyny	Istnieją dowody na zwiększone ryzyko występowania krwawień i krwiaków u HIV (+) pacjentów z hemofilią leczonych jednocześnie zydowudyną i ibuprofenem.
Pochodne sulfonilomocznika	Badania kliniczne wykazały interakcje między niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi a lekami przeciwcukrzycowymi (sulfonilomocznik). Mimo, że interakcje pomiędzy ibuprofenem i pochodnymi sulfonilomocznika nie zostały do tej pory opisane, w przypadku jednoczesnego stosowania zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy we krwi.
Antybiotyki z grupy chinolonów	Dane na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek związanych z jednoczesnym przyjmowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. U pacjentów przyjmujących leki z grupy NLPZ i chinolonów może pojawić się zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.
Heparyny; Gingko biloba	Zwiększone ryzyko krwawienia.
Mifepryston	NLPZ nie należy stosować przez 8-12 dni od momentu podania mifeprystonu, gdyż NLPZ mogą zmniejszać działanie mifeprystonu.
Leki zobojętniające	Niektóre leki zobojętniające mogą zwiększyć wchłanianie ibuprofenu z przewodu pokarmowego. Z klinicznego punktu widzenia jest to uważane za szczególnie istotne podczas długotrwałego stosowania ibuprofenu.
Aminoglikozydy	Spowolnienie czynności nerek u osób podatnych zmniejsza eliminację aminoglikozydów i powoduje zwiększenie ich stężenia w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Apselan Plus u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Ciąża

Ibuprofen:

Pomimo tego, iż badania na zwierzętach nie wykazały uszkodzenia płodu, należy unikać stosowania

ibuprofenu podczas ciąży.

Stosowanie ibuprofenu podczas trzeciego trymestru jest przeciwwskazane ze względu na możliwość wystąpienia ryzyka przedwczesnego zwięzienia/zamknięcia przewodu tętniczego płodu z możliwością wystąpienia trwałego nadciśnienia płucnego. Ibuprofen może opóźnić poród, wydłużyć czas jego trwania oraz zwiększyć krwawienie okołoporodowe zarówno u matki jak i u dziecka (patrz punkt 4.3).

W trzecim trymestrze ciąży ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów syntetazy prostaglandyn, w tym produktu Apselan Plus, może powodować toksyczne działanie na układ oddechowo-krażeniowy i nerki u płodu. Pod koniec ciąży może wystąpić wydłużony czas krwawienia zarówno u matki, jak i u dziecka, a poród może zostać opóźniony. Dlatego stosowanie produktu Apselan Plus jest przeciwwskazane w ostatnim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Pseudoefedryna:

Dane dotyczące przebiegu ciąży po podaniu pseudoefedryny kobietom w ciąży są ograniczone. Dwie analizy danych farmaceutycznych jednej z organizacji zdrowotnych zidentyfikowały 9 przypadków zniekształceń pośród 902 niemowląt wystawionych na działanie pseudoefedryny w pierwszym trymestrze, co ogółem sugeruje brak określonego powiązania z wadami wrodzonymi. Niemniej jednak związki pochodne: epinefryna, efedryna jak i fenylefryna w przypadku zwierząt powiązane są z krwotokami, a także deformacjami naczyniowo-sercowymi i deformacjami kończyn. Działania obkurczające naczynia krwionośne tych leków mogą wskazywać, iż ich stosowanie we wczesnej ciąży może zwiększać ryzyko wystąpienia wad naczyniowych.

Karmienie piersią

Ibuprofen:

W ograniczonych badaniach, jakie przeprowadzono, ibuprofen przenika do mleka matki w bardzo niewielkich ilościach. Jest mało prawdopodobne, aby wpływał negatywnie na niemowlę karmione piersią.

Pseudoefedryna:

Pseudoefedryna przenika do mleka matki w niewielkich ilościach, ale nie został zbadany efekt jaki wywiera pseudoefedryna na niemowlęta karmione piersią. Szacuje się, że w ciągu 24 godzin od 0,4% do 0,7% pojedynczej dawki pseudoefedryny przyjętej przez matkę będzie przenikało do jej mleka.

Podsumowując, stosowanie tego produktu leczniczego jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią.

Płodność

Istnieją pewne dowody, że leki, które hamują syntezę cyklooksygenazy/prostaglandyny, mogą powodować upośledzenie płodności kobiet przez wpływ na owulację. Skutek ten jest odwracalny po odstawieniu produktu leczniczego.

Stosowanie NLPZ może zaburzać płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Kobiety, które mają trudności z zajściem w ciążę lub u których prowadzona jest diagnostyka niepłodności, nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Pacjenci, u których występują zawroty głowy, omamy, nietypowe bóle głowy i zaburzenia widzenia lub słuchu, powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Jednorazowe zażycie bądź krótkotrwałe stosowanie tego produktu leczniczego z reguły nie uzasadniają podjęcia szczególnych środków ostrożności.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi, zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi są działania ze strony układu pokarmowego. Mogą wystąpić wrzody trawienne, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, które niekiedy w podeszłym wieku mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Po podaniu produktu leczniczego odnotowano następujące działania niepożądane: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, wzdęcia, owrzodzenia jamy ustnej, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Reakcje nadwrażliwości po leczeniu ibuprofenem.

Mogą one składać się z:

- a) niespecyficznych reakcji alergicznych i anafilaksji;
- b) zaburzeń układu oddechowego: reaktywność dróg oddechowych obejmująca astmę, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność;
- c) zaburzeń skóry: różne zaburzenia skóry, w tym wysypki różnych typów, bolesny świąd, pokrzywka, plamica, angiodema i rzadziej złuszczone i pęcherzowe choroby skóry (w tym martwica naskórka, rumień wielopostaciowy).
- d) bardzo rzadko reakcji pęcherzowych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka.

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

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano także występowanie: obrzęków, nadciśnienia tętniczego, dławicy piersiowej oraz niewydolności serca.

Poniższa lista działań niepożądanych dotyczy stosowania ibuprofenu i chlorowodoru pseudoefedryny w dawkach dostępnych w produktach OTC, podczas krótkotrwałego stosowania. W leczeniu chorób przewlekłych, w ramach długotrwałego leczenia, mogą wystąpić inne działania niepożądane. Należy poinformować pacjentów, że w razie wystąpienia poważnych działań niepożądanych, powinni natychmiast zaprzestać stosowania produktu leczniczego Apselan Plus i skonsultować się z lekarzem.

Jak każdy produkt leczniczy, produkt Apselan Plus może powodować działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ibuprofen	Bardzo rzadko	Nasilenie zakaźnych stanów zapalnych (na przykład: martwiczego zapalenia powięzi), aseptyczne zapalenie opon mózgowych (sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja u pacjentów z wcześniej istniejącymi chorobami autoimmunologicznymi (SLE, mieszana choroba tkanki łącznej))
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Ibuprofen	Bardzo rzadko	Zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego (np. niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza)

Zaburzenia układu immunologicznego	Ibuprofen	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości: pokrzywka, świąd i napady astmy (ze spadkiem ciśnienia tętniczego)
	Ibuprofen i pseudoefedryny chlorowoderek	Bardzo rzadko	Ciężkie uogólnione reakcje nadwrażliwości, objawami mogą być: obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, duszność, tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego, wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia psychiczne	Ibuprofen	Bardzo rzadko	Reakcje psychotyczne, depresja
	Pseudoefedryny chlorowoderek	Częstość nieznana	Pobudzenie, omamy, niepokój, zaburzenia zachowania, bezsenność, pobudliwość, drażliwość, nerwowość, zdenerwowanie
Zaburzenia układu nerwowego	Ibuprofen	Niezbyt często	Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: ból głowy, zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie, drażliwość lub zmęczenie
	Pseudoefedryny chlorowoderek	Częstość nieznana	Udar krwotoczny mózgu, udar niedokrwienny mózgu, drgawki, ból głowy, bezsenność, nerwowość, niepokój, pobudzenie, drżenie, omamy
Zaburzenia oka	Ibuprofen	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
	Pseudoefedryny chlorowoderek	Częstość nieznana	Niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika	Ibuprofen	Rzadko	Szumy uszne
	Ibuprofen	Częstość nieznana	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Ibuprofen	Bardzo rzadko	Kołatanie serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, obrzęk, nadciśnienie tętnicze
	Ibuprofen	Częstość nieznana	Zespół Kounisa
	Pseudoefedryny chlorowoderek	Częstość nieznana	Kołatanie serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	Ibuprofen	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Pseudoefedryny chlorowoderek	Rzadko	Zaostrzenie astmy lub reakcje nadwrażliwości ze skurczem oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Ibuprofen	Często	Niestrawność, ból brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia, biegunka, zaparcia, brak apetytu, nieznaczna utrata krwi z przewodu pokarmowego, w rzadkich przypadkach prowadząca do anemii
	Ibuprofen	Niezbyt często	Wrzód żołądka z krwawieniem i (lub) perforacją, zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4)

	Ibuprofen	Bardzo rzadko	Zapalenie przełyku, zapalenie trzustki, przeponopodobne zwężenie jelit
	Pseudoefedryny chlorowodorek	Częstość nieznana	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zwiększone pragnienie, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ibuprofen	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, szczególnie w terapii długotrwałej, niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ibuprofen	Niezbyt często	Wysypki skórne różnego rodzaju
	Ibuprofen	Bardzo rzadko	Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) (w tym rumień wielopostaciowy, złuszcające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka)
	Ibuprofen	Bardzo rzadko	Wyłysienie, ciężkie zakażenia skóry, powikłania miękkich tkanek w infekcji ospy
	Ibuprofen	Częstość nieznana	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
	Pseudoefedryny chlorowodorek	Częstość nieznana	Wysypka, pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się, ciężkie reakcje skórne, w tym ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ibuprofen	Rzadko	Uszkodzenie tkanek nerek (martwica brodawek nerkowych) oraz zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
	Ibuprofen	Bardzo rzadko	Obrzęki (zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem płucnym lub niewydolnością nerek), zespół nerczycowy, zapalenie nerek śródmiąższowe, ostra niewydolność nerek
	Pseudoefedryny chlorowodorek	Częstość nieznana	Trudności w oddawaniu moczu (zatrzymanie moczu u mężczyzn z zaburzeniami cewki moczowej gruczołu krokowego)
Badania diagnostyczne	Ibuprofen	Częstość nieznana	Zmniejszony hematokryt i zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przyjęcie więcej niż 400 mg/kg mc. ibuprofenu u dzieci może skutkować objawami przedawkowania. U osób dorosłych określenie tej dawki nie jest jednoznaczne. Okres półtrwania w przypadku przedawkowania to 1,5-3 godzin.

Objawy

Przedawkowanie może powodować: nerwowość, pobudzenie, niepokój, drażliwość, zniecierpliwienie, zaburzenia równowagi, drżenia, zawroty głowy, bezsenność, nudności, bóle brzucha, wymioty, ból w nadbrzuszu, biegunkę, bradykardię, kołatanie serca, tachykardię, szumy uszne, bóle głowy i krwawienia z przewodu pokarmowego. Hiperkaliemia, kwasica metaboliczna, nadciśnienie tętnicze lub niedociśnienie tętnicze mogą występować także jako możliwe objawy przedawkowania. Toksyczność może objawiać się sennością, pobudzeniem, dezorientacją lub śpiączką. U pacjenta mogą wystąpić drgawki. Czynność wątroby może być nieprawidłowa. Może także wystąpić kwasica metaboliczna i wówczas może być przedłużony czas protrombinowy/INR. Może wystąpić ostra niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby. U pacjentów z astmą możliwe jest jej zaostrzenie. W ciężkim zatruciu może wystąpić kwasica metaboliczna.

Postępowanie

Ze względu na szybką absorpcję obydwu składników aktywnych z przewodu pokarmowego, należy zastosować leki przeciwwymiotne i płukanie żołądka w ciągu czterech godzin od przedawkowania.

Podanie węgla aktywnego jest skuteczne jedynie w ciągu pierwszej godziny od przedawkowania.

Należy monitorować czynność serca i stężenie elektrolitów w surowicy.

Jeżeli istnieją oznaki toksyczności serca, można podać dożylnie propanolol. W razie spadku stężenia potasu w surowicy należy rozpocząć powolny wlew rozcieńczonego roztworu chlorku potasu. Poza hipokaliemią, mało prawdopodobne jest, aby pacjentowi brakowało potasu, dlatego też należy unikać przedawkowania potasu. Stałe monitorowanie stężenia potasu wskazane jest przez kilka godzin po podaniu soli. W przypadku delirium lub wystąpienia drgawek, wskazane jest dożylnie podawanie diazepam.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne; pochodne kwasu propionowego, ibuprofen w połączeniach.

Kod ATC: M01AE51

Apselan Plus to produkt leczniczy o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Wykazuje skojarzone działanie dwóch składników: ibuprofenu, należącego do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i pseudoefedryny będącej α -sympatykomimetykiem.

Ibuprofen działa przeciwbólowo, przeciwzapalnie i przeciwgorączkowo, natomiast pseudoefedryna (dekstroizomer efedryny o słabszym o 75% niż efedryna działaniu presyjnym) stosowana jest w celu zmniejszenia obrzęku błony śluzowej dróg oddechowych.

Mechanizm działania

Działanie produktu leczniczego wynika z jego zdolności do: 1) hamowania syntezy prostaglandyn; 2) pobudzania receptorów α -adrenergicznych mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. Zmniejszenie syntezy prostaglandyn następuje w wyniku hamowania enzymu cyklooksygenazy kwasu arachidonowego

(COX-2) indukowanej w przebiegu procesu zapalnego, co prowadzi do zahamowania syntezy cyklicznych nadtlenków, bezpośrednich prekursorów prostaglandyn. Niewybiórcze równoczesne hamowanie drugiej formy cyklooksygenazy - izoenzymu COX-1 (tzw. postaci konstytutywnej), powoduje występowanie działań niepożądanych produktu leczniczego, takich jak: zmniejszenie syntezy prostaglandyn chroniących błonę śluzową przewodu pokarmowego, uszkodzenie nerek oraz zmniejszenie syntezy tromboksanu. Na skutek oddziaływania pseudoefedryny na receptory adrenergiczne mięśniówki naczyń dochodzi do skurczu tętniczek oporowych śluzówki nosa, ograniczenia przepływu przez łożysko włosniczkowe i redukcji ilości krwi zalegającej w zatokach żylnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ibuprofen dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego – częściowo w żołądku, częściowo w jelicie cienkim. Aktywnym enancjomerem jest S(+) ibuprofen (deksyibuprofen), R(-) ibuprofen stanowi prolek *in vivo* przekształcany częściowo (ok. 60%) do czynnego związku.

Po podaniu doustnym pseudoefedryny chlorowodorek jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego.

Dystrybucja

Biodostępność ibuprofenu w postaci racemicznej wynosi 71%.

Okres półtrwania ibuprofenu wynosi około 2 godzin, a pseudoefedryny 5 do 8 godzin, przy czym okres półtrwania pseudoefedryny bardzo zależy od pH moczu (w przypadku alkalizacji moczu może zwiększyć się do 50 godzin).

Początek działania pseudoefedryny obserwuje się po 15-30 minutach, a maksymalny efekt terapeutyczny po 30-60 minutach od podania dawki doustnej. Działanie sympatykomimetyczne wykazuje pseudoefedryna oraz jej aktywny metabolit norpseudoefedryna. Czas działania wynosi 4-6 godzin.

Metabolizm i eliminacja

Lek metabolizowany jest w wątrobie - ibuprofen do karboksylowanych i hydroksylowanych pochodnych, a pseudoefedryna do norpseudoefedryny (10%-30%). Lek w 70%-90% wydalany jest w ciągu 24 godzin po podaniu ostatniej dawki. Ibuprofen w ponad 75% wydalany jest przez nerki w postaci nieczynnych metabolitów - pochodnych karboksylowanych kwasu propionowego (2-(p-(2-karboksy-propyl)-fenyl) około 37%), pochodnych hydroksylowanych kwasu propionowego (2-(p-(2-hydroksymetyl-propyl)-fenyl) około 25%), oraz w postaci niezmienionej (około 34%). Pseudoefedryna wydalana jest w moczu w 55-90% w postaci niezmienionej.

Ibuprofen i pseudoefedryna nie wpływają nawzajem na swoją biodostępność ani nie modyfikują innych parametrów farmakokinetycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Subchroniczne i przewlekłe działanie toksyczne ibuprofenu obserwowane w badaniach prowadzonych na zwierzętach powodowało głównie uszkodzenie i owrzodzenie przewodu pokarmowego.

Badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały potencjalnej mutagenności ibuprofenu. W badaniach na

szczurach i myszach nie wykazano rakotwórczego wpływu ibuprofenu.

Ibuprofen prowadził do zahamowania owulacji oraz zaburzenia implantacji zarodka u kilku gatunków zwierząt.

Badania eksperymentalne przeprowadzone na szczurach i królikach wykazały, że ibuprofen przenika przez barierę łożyska. Po podaniu dawki toksycznej dla samicy zwiększyła się częstość występowania wad rozwojowych (uszkodzenia przegrody międzykomorowej) u potomstwa szczurów.

Literaturowe dane przedkliniczne dotyczące pseudoefedryny są ograniczone: brak danych w zakresie wpływu pseudoefedryny na reprodukcję i rozwój potomstwa, działania mutagennego czy karcinogennego.

Nie przeprowadzono badań toksyczności po podaniu wielokrotnym dla produktu złożonego zawierającego ibuprofen i pseudoefedryny chlorowodorek.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach toksyczność podprzewlekła i toksyczność przewlekła ibuprofenu objawiały się głównie w postaci zmian patologicznych i owrzodzeń przewodu pokarmowego.

Badania na szczurach i myszach nie wykazały rakotwórczego działania ibuprofenu.

Wyniki badań dotyczących szkodliwego wpływu na rozrodczość przeprowadzone na myszach i szczurach po podaniu indywidualnych dawek poszczególnych składników leku (ibuprofen: ~ 100 mg/kg mc.; pseudoefedryny chlorowodorek: ~ 15 mg/kg mc.) i ich połączenia nie wykazały cech toksyczności ani działania teratogenego ani u matki ani u płodu.

Po podaniu dawek toksycznych dla matki stwierdzono, że pseudoefedryny chlorowodorek wywołał działanie toksyczne na płód (zmniejszenie masy ciała płodu i opóźnione kostnienie) u szczurów. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu pseudoefedryny chlorowodoreku na płodność ani też badań okołoporodowych czy poporodowych.

Opublikowane wyniki badań dotyczących toksycznego wpływu ibuprofenu na reprodukcję wykazały hamowanie owulacji u królików, jak również zaburzenia zagnieżdżenia się embrionu u różnych gatunków zwierząt (królików, szczurów i myszy). Badania na szczurach i królikach wykazały, że ibuprofen przenika przez łożysko; po podaniu dawek toksycznych dla matki zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych (np. ubytków przegrody międzykomorowej).

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach, podawanie ciężarnym samicom ibuprofenu w dawkach kilkakrotnie większych niż dawki stosowane u ludzi nie powodowało znamiennej statystycznie, w stosunku do grupy kontrolnej, zwiększenia liczby deformacji płodów.

Brak działania teratogenego obserwowano w grupie myszy szczepu C57BL/6J, którym podawano ibuprofen w dawce ponad 100 razy większej niż dawki stosowane u ludzi. Brak literaturowych danych dotyczących badań nad teratogennością pseudoefedryny u zwierząt.

Substancja czynna ibuprofen może stwarzać ryzyko środowiskowe dla środowiska wodnego, zwłaszcza dla ryb.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w pudełku tekturowym.

Wielkości opakowań: 10, 12, 20 lub 24 tabletek w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Polska (Poland)
Tel.: + 48 24 357 44 44
Faks: + 48 24 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25027

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 grudnia 2018 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 czerwca 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

lipiec 2024 r.