

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Modafen 200 mg/30 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ibuprofenum 200 mg a pseudoephedrini hydrochloridum 30 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy, sodík.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1,22 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je určen ke krátkodobé symptomatické léčbě počátečních stadií akutních infekčních onemocnění horních cest dýchacích s projevy - rhinitis acuta, nasopharyngitis acuta, pharyngitis acuta, catarrhus tubae auditivae acutus.

Tento kombinovaný přípravek by měl být používán v indikacích, které vyžadují jak dekonescenční účinek pseudoefedrin-hydrochloridu, tak analgetický a/nebo antipyretický účinek ibuprofenu. Pokud jeden z příznaků (buď kongesce nosní sliznice nebo bolest a/nebo horečka) převládá, je vhodnější léčba jednotlivými léčivými látkami.

Přípravek je určen pro dospělé a dospívající od 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání. Pouze ke krátkodobému užívání.

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků onemocnění (viz bod 4.4).

Dospělí a dospívající od 12 let

Dávkování je obvykle 1 až 2 tablety 3x denně po dobu trvání příznaků - zpravidla 3-5 dní. Maximální dávka je 6 tablet během 24 hodin. Časový odstup mezi jednotlivými dávkami musí být minimálně 4 hodiny. Tablety se podávají nejlépe s malým množstvím potravy nebo se zapíjejí mlékem, polykají se celé, nerozkousané.

Pokud je u dospívajících nutné podávat tento léčivý přípravek déle než 3 dny nebo pokud se zhorší symptomy onemocnění, je třeba vyhledat lékaře.

Pediatrická populace

Kombinace ibuprofenu a pseudoefedrinu je kontraindikována u dětí mladších 12 let.

Starší pacienti

Není nutná zvláštní úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Lékař může zvážit potřebu monitorovat hepatální funkce. Léčivý přípravek se nemá podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

Lékař může zvážit potřebu monitorovat renální funkce. Léčivý přípravek se nemá podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.3 a 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Hypersenzitivita na kyselinu acetylsalicylovou a jiná nesteroidní antiflogistika projevující se jako astma, rhinitida, urtikárie nebo jiné alergické reakce

Anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antiflogistiky

Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed /hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení)

Poruchy hemokoagulace a hemopoézy

Závažná ICHS, kardiomyopatie

Závažné srdeční selhání (třída IV dle NYHA)

Závažná hepatální insuficience

Cévní mozková příhoda hemoragického typu v anamnéze

Těžká hypertenze nebo nekontrolovaná hypertenze

Závažné akutní nebo chronické onemocnění ledvin/selhání ledvin

Současné podání inhibitorů MAO nebo užívání IMAO během posledních dvou týdnů a tricyklických antidepresiv

Těhotenství a kojení

Použití u dětí do 12 let

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Modafen by neměl být podáván společně s jinými nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy.

Modafen je potřeba užívat opatrně v kombinaci s:

- antihypertenzivy včetně adrenergických blokátorů adrenergických neuronů a beta-blokátorů (viz bod 4.5: u těchto pacientů je potřeba před doporučením opakované léčby nebo léčby bez dozoru lékaře pečlivě sledovat vliv jednotlivé dávky na krevní tlak;

- jinými sympatomimetiky, jako jsou dekonjestiva, léky potlačující chuť k jídlu a amfetaminové psychostimulační léčivé přípravky.

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků.

Gastrointestinální účinky

U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální (viz bod 4.8).

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech nesteroidních antirevmatik kdykoli během léčby, s varujícími příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací a perforací stoupá se zvyšující se dávkou přípravku, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších osob. Tito pacienti by měli zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou.

U pacientů se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků, mezi něž patří i pacienti dlouhodobě léčení acetylsalicylovou kyselinou v antiagregačních dávkách nebo jinými léky zvyšujícími gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5), je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí být poučeni, aby včas hlásili všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

Obzvláštní opatrnost je doporučována u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení (např. orálně podávané kortikosteroidy, antikoagulaancia jako warfarin, SSRI nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5)).

Pokud se během léčby Modafenem objeví gastrointestinální vředy nebo krvácení, musí být léčba ukončena.

Nesteroidní antirevmatika musí být podávána s opatrností pacientům s gastrointestinálními chorobami v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav se může touto léčbou zhoršit (viz bod 4.8).

Ischemická kolitida

V souvislosti s užíváním pseudoefedrinu byly hlášeny případy ischemické kolitidy. Pokud se objeví náhlá bolest břicha, rektální krvácení nebo jiné příznaky ischemické kolitidy, pacient má léčbu přípravkem ukončit a vyhledat lékaře.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2 400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Epidemiologické studie nepoukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod při podávání nízkých dávek ibuprofenu (např. $\leq 1\,200$ mg/den).

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním (NYHA II-III), prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním smí být léčení ibuprofenem pouze po důkladném zvážení a je třeba se vyhnout podávání vysokých dávek (2 400 mg/den).

Obdobně je třeba zvážit zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření), zejména pokud je nutné podávat vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg/den).

Opatrnost je nutná u pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání, protože v souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny případy retence tekutin, hypertenze a edémů.

U pacientů léčených přípravky obsahujícími ibuprofen, jako je přípravek Modafen, byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární symptomy sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené se zúžením koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES) a syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce (RCVS)

V souvislosti s užíváním přípravků obsahujících pseudoefedrin byly hlášeny případy PRES a RCVS (viz bod 4.8). Riziko je zvýšeno u pacientů s těžkou nebo nekontrolovanou hypertenzí nebo u pacientů se závažným akutním nebo chronickým onemocněním ledvin/selháním ledvin (viz bod 4.3).

Pokud se objeví následující příznaky: náhlá silná bolest hlavy nebo prudce nastupující (blesková) bolest hlavy (*thunderclap headache*), nauzea, zvracení, zmatenost, epileptické záchvaty a/nebo poruchy vidění, je třeba pseudoefedrin vysadit a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Většina hlášených případů PRES a RCVS se upravila po vysazení přípravku a vhodné léčbě.

Závažné kožní reakce

Při užívání přípravků obsahujících ibuprofen a pseudoefedrin se mohou objevit závažné kožní reakce jako akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Tato akutní pustulózní vyrážka se může objevit během prvních dvou dnů léčby spolu s horečkou a tvorbou četných malých, převážně nefolikulárních pustul na povrchu rozsáhlého edematózního erytému, s predilekční lokalizací na kožních záhybech, na trupu a horních končetinách. Pacienty je nutno bedlivě sledovat. Budou-li upozorovány známky a příznaky typu pyrexie, erytému nebo četných malých pustul, je nutno podávání přípravku Modafen přerušit a v případě potřeby podniknout vhodná opatření.

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě nesteroidními antirevmatiky hlášeny i další závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby.

Modafen musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity.

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Modafen může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Když se Modafen podává ke zmírnění horečky nebo bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

Ischemická optická neuropatie

Byly hlášeny případy ischemické optické neuropatie v souvislosti s pseudoefedrinem. Pseudoefedrin se má vysadit, pokud dojde k náhlé ztrátě zraku nebo snížené zrakové ostrosti jako například skotomu.

Další účinky

Objevily-li se nežádoucí účinky jako poruchy vizu, poruchy barvocitu, halucinace, neklid, poruchy spánku, je třeba přerušit léčbu.

Zvýšené opatrnosti je třeba při systémovém lupus erythematoses a jiných onemocněních pojivové tkáně (riziko aseptické meningitidy, viz též bod 4.8), kachexii, při těžší poruše ledvin, jater, u astmatiků a u pacientů s feochromocytomem, s hypertyreózou, u hyperexcitabilních pacientů, u pacientů se zvětšenou prostatou, s glaukomem s úzkým úhlem nebo zvýšeným nitroočním tlakem, s okluzivním vaskulárním onemocněním.

U pacientů, kteří trpí astmatem spojeným s chronickou rinitidou, chronickou sinusitidou a/nebo nosní polypózou, existuje vyšší riziko alergických reakcí, pokud užívají léky ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léků.

Pediatrická populace

Přípravek není určen pro děti do 12 let.

U dehydrovaných dospívajících existuje riziko poruchy funkce ledvin.

Upozornění

Během léčby není vhodné pít alkoholických nápojů.

Pseudoefedrin a jeho hlavní metabolit norpseudoefedrin jsou uvedeny na seznamu látek zakázaných pro sportovce (doping).

Užívání pseudoefedrinu, stejně jako ostatních látek stimulujících CNS, může vést ke vzniku závislosti. Vysoké dávky mohou být toxické. Dlouhodobé užívání může rovněž vést ke vzniku tolerance, a tím ke zvýšení rizika předávkování. Rychlé vysazení může způsobit deprese.

Pomocné látky:

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání Modafenu (zvláště ve vysokých dávkách) a antikoagulanty, např. warfarinu, dochází k prodloužení protrombinového času a zvýšenému riziku krvácení.

Kyselina acetylsalicylová

Současné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků. Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1).

Fenobarbital zrychluje metabolismus ibuprofenu. Ibuprofen zvyšuje plazmatické hladiny lithia, fenytoinu, zvyšuje toxicitu metotrexátu a baklofenu. Současné podání kortikoidů anebo dalších nesteroidních antirevmatik zvyšuje riziko gastrointestinálních ulcerací a krvácení (viz bod 4.4) Riziko gastrointestinálního krvácení je rovněž zvýšeno současným podáváním antiagregačních látek nebo SSRI (viz bod 4.4). Ibuprofen snižuje urikosurický účinek probenecidu a sulfinpyrazonu.

Modafen musí být podáván s opatrností v kombinaci s antihypertenzivy (ACE inhibitory a antagonisty angiotensinu II) a diuretiky: nesteroidní antirevmatika mohou účinky těchto léčiv snižovat; diuretika mohou zvyšovat nefrotoxicitu nesteroidních antirevmatik; pseudoefedrin může redukovat hypotenzní účinek; u některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (např. dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti s oslabenou funkcí ledvin) může vést současné podávání ACE inhibitorů nebo antagonistů angiotensinu II a léčiv, která inhibují cyklooxygenázu, k dalšímu zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní; kombinace ACE inhibitorů nebo antagonistů angiotensinu II a nesteroidních antirevmatik je proto nutno podávat opatrně, zvláště u starších pacientů; pacienti musí být řádně hydratováni a je nutno zvážit sledování funkce ledvin po zahájení kombinované léčby a poté v pravidelných intervalech;

Současné podání kalium šetřících diuretik může vést k hyperkalémii.

Při léčbě přípravkem Modafen je třeba se vyhnout současnému podávání jiných sympatomimetik, tricyklických antidepresiv a inhibitorů MAO (včetně prvních 14 dnů po ukončení jejich podávání) a/nebo RIMA (reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy A): zvýšené riziko hypertenzní krize (viz bod 4.3).

Kombinace s následujícími látkami nejsou doporučeny vzhledem k riziku vazokonstrikce a zvýšení krevního tlaku v důsledku kombinace s pseudoefedrinem:

- o antagonisté dopaminových receptorů – bromokriptin, kabergolin, lisurid, pergolid
- o námelové alkaloidy s vazokonstrikčním účinkem – dihydroergotamin, ergotamin, methylergometrin
- o linezolid
- o nosní dekongestanty (podání nosní i orální) – fenylefrin, efedrin, fenylpropanolamin

o těkavá halogenizovaná anestetika: jestliže se použijí nepřímo v kombinaci se sympatomimetiky, mohou způsobit v průběhu operace akutní hypertenzi; v případě plánované operace je tedy nutné přerušit léčbu 24 hodin před anestezii.

Zidovudin: zvýšené riziko hematologické toxicity, pokud se podává současně NSAID a zidovudin. Existují důkazy o vzniku hemartróz a hematomů u HIV pozitivních hemofiliků, kteří současně užívají zidovudin a ibuprofen.

Kardioglykosidy: nesteroidní antirevmatika mohou exacerbovat srdeční selhání, snižovat glomerulární filtraci a zvyšovat hladiny glykosidů v plazmě.

Cyklosporin a takrolimus: při souběžném používání s nesteroidními antirevmatiky může dojít ke zvýšení nefrotoxicity.

Mifepriston: nesteroidní antirevmatika se nesmí užívat 8 – 12 dní po podání mifepristonu, protože mohou jeho účinek snižovat.

Chinolinová antibiotika: studie na zvířatech indikují, že nesteroidní antirevmatika mohou zvyšovat riziko vzniku křečí asociované s chinolonovými antibiotiky; riziko rozvoje křečí může být u pacientů užívajících nesteroidní antirevmatika v kombinaci s chinolony zvýšené.

Léky potlačující chuť k jídlu a amfetaminové psychostimulanty a oxytocin: riziko hypertenze.

Anticholinergika včetně tricyklických antidepresiv: může dojít ke zvýšení anticholinergního účinku.

Betablokátory: Současné užívání pseudoefedrinu s betablokátory může snížit antihypertenzní účinek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Modafen nesmí být podáván v těhotenství a v období kojení (viz bod 4.3).

Těhotenství

Ibuprofen

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání ibuprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství ibuprofen podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud ibuprofen užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/ uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci (viz výše) s oligohydroamnionem.

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu.

Proto je ibuprofen během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

Pseudoefedrin

Užívání pseudoefedrinu v těhotenství zpomaluje průtok krve matky dělohou. Vzhledem k možné asociaci mezi užíváním pseudoefedrinu během prvního trimestru těhotenství a vývojem abnormalit u plodu se v těhotenství Modafen nesmí užívat.

Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka ve velmi malém množství (0,0008 % mateřské dávky), zatímco u pseudoefedrinu je toto množství významné. Z bezpečnostních důvodů proto kojící matky nesmí Modafen užívat.

Fertilita

Používání léků, které inhibují cyklooxygenázu / syntézu prostaglandinů, může z důvodu účinku na ovulaci negativně ovlivnit ženskou fertilitu. Tento účinek je však reverzibilní a odezní po ukončení terapie. Má být zváženo přerušení podávání ibuprofenu u žen, které mají problémy s početím nebo které jsou vyšetřovány pro infertilitu.

Nejsou dostupné studie fertility s pseudoefedrinem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při krátkodobém užívání nemá Modafen vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U citlivých osob však může vyvolat závratě a ovlivnit funkce CNS a tak nepříznivě ovlivnit činnost vyžadující zvýšenou pozornost, motorickou koordinaci a rychlé rozhodování (např. řízení motorových vozidel, obsluha strojů, práce ve výškách apod.)

4.8 Nežádoucí účinky

Modafen může způsobit následující nežádoucí účinky (rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté (≥ 10), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Typ nežádoucího účinku
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	Poruchy funkce jater
Poruchy krve a lymfatického systému	vzácné	poruchy krvetvorby (neutropenie, agranulocytóza, aplastická nebo hemolytická anemie, trombocytopenie)
	velmi vzácné	Poruchy krvetvorby (leukopenie); prvními příznaky jsou horečka, bolest v krku, povrchové ulcerace ústní sliznice, symptomy chřipkového onemocnění, těžké vyčerpání, nevysvětlitelné krvácení a tvorba modřin
Poruchy imunitního systému	méně časté	hypersenzitivní reakce s urtikárií a pruritem, které mohou pozůstat z: a. nespecifických alergických reakcí a anafylaxe; b. různých kožních reakcí včetně pruritu, urtikárie, purpury
	velmi vzácné	závažné hypersenzitivní reakce včetně otoku tváře, jazyka nebo hrtanu, dyspnoe, tachykardie, hypotense (anafylaxe, angioedém nebo těžký šok)
Poruchy metabolismu a výživy	velmi vzácné	retence sodíku a tekutin

Psychiatrické poruchy	méně časté	nespavost, deprese, emoční labilita, halucinace
	není známo	agitovanost, psychomotorická hyperaktivita, podrážděnost a zvýšená energie, anorexie
Poruchy nervového systému	méně časté	závratě, bolest hlavy, třes, dysgeusie (změna chuti), synkopa
	vzácné	aseptická meningitida (mechanismus patogeneze léky indukované aseptické meningitidy není úplně znám; dostupné údaje týkající se aseptické meningitidy indukované nesteroidními antirevmatiky poukazují na hypersenzitivní reakci (kvůli časové souvislosti s užitím léku a vymizení příznaků po jeho vysazení); během léčby ibuprofenem byly u pacientů s autoimunitními onemocněními (lupus erythematodes, systémové onemocnění pojivové tkáně) v ojedinělých případech pozorovány symptomy aseptické meningitidy jako ztuhlá šíje, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo dezorientace), parestesie, myastenien
	není známo	syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES) (viz bod 4.4), syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce (RCVS) (viz bod 4.4)
Oční poruchy	vzácné	poruchy vizu, poruchy percepce barev, toxická amblyopie
	velmi vzácné	porucha v systému tvorby a odtoku slz
	není známo	ischemická optická neuropatie
Srdeční poruchy	méně časté	palpitace
	vzácné	kardiální selhávání
	velmi vzácné	tachykardie, arytmie, vazodilatace
	není známo	Kounisův syndrom
Cévní poruchy	velmi vzácné	hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	vzácné	bronchospasmus (především u astmatiků)
	není známo	reaktivita ze strany respiračního traktu projevující se jako astma nebo dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	nauzea, zvracení, pálení žáhy, průjem, obstipace, nadýmání
	časté	bolesti v epigastriu
	méně časté	dyspepsie
	vzácné	gastritida, žaludeční vřed, duodenální vřed, krvácení z GIT (melena, hematemeza), perforace gastrointestinálního traktu, pankreatitis
	velmi vzácné	ulcerózní stomatitida, exacerbace Crohnovy choroby, exacerbace ulcerózní kolitidy
	není známo	sucho v ústech, ischemická kolitida
Poruchy kůže a podkoží	méně časté	různé kožní vyrážky
	velmi vzácné	závažné formy kožních bulózních reakcí jako erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza
	není známo	hyperhidróza, hypersenzitivní syndrom s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), závažné kožní reakce včetně akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), fotosenzitivní reakce

Poruchy ledvin a močových cest	velmi vzácné	cystitis, hematurie, poruchy ledvinných funkcí, papilární nekróza (zvláště při dlouhodobém užívání; spojená se zvýšením sérové koncentrace urey a otoky), dysurie
	není známo	retence moči, renální insuficience
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	vzácné	edémy
	není známo	podrážděnost
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	vzácné	poruchy jaterních funkcí (obvykle reverzibilní)
	velmi vzácné	pokles krevního tlaku
Vyšetření	velmi vzácné	snížení hladiny hemoglobinu

Mezi nežádoucími účinky jsou gastrointestinální nežádoucí účinky nejčastější. Může se vyskytnout žaludeční vřed, perforace nebo GI krvácení, které mohou být fatální.

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2 400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

V souvislosti s léčbou nesteroidními antirevmatiky byly také hlášeny otoky, hypertenze a srdeční selhání.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Ibuprofen v dávce nad 400 mg/kg tělesné hmotnosti může způsobit závažnou intoxikaci: mohou vzniknout poruchy CNS - bolesti hlavy, závratě, nystagmus, tinnitus, křeče, ospalost, ojediněle excitace a dezorientace, které se mohou vystupňovat až k bezvědomí. Dále se mohou objevit bolesti břicha, nauzea, zvracení, gastrointestinální krvácení nebo vzácněji průjem. V závažných případech může dojít k hypotenzii, prodloužení protrombinového času / INR (pravděpodobně kvůli interferenci s účinky cirkulujících faktorů srážení krve), zástavě dechu a cyanóze. V případě závažné otravy může dojít k rozvoji metabolické acidózy. Může dojít také k akutnímu selhání ledvin a poškození jater. U astmatiků je možná exacerbace astmatu. Poločas ibuprofenu v případě předávkování je 1,5- 3 hodiny.

Při předávkování pseudoefedrinu hrozí možnost hypertenzní krize, podrážděnost, neklid, třes, palpitace, křeče, retence moči, potíže při močení, nauzea, zvracení, tachykardie a srdeční arytmie. Terapie akutního předávkování: co nejdříve provést výplach žaludku s podáním aktivního uhlí a projímadla či vyvolat dávicí reflex. Terapie je podpůrná a symptomatická - kontrola a úprava bilance tekutin a elektrolytů, udržování funkcí respiračních a kardiovaskulárních, při křečích možno podat diazepam nebo lorazepam, při změnách krevního tlaku je léčba symptomatická. Při astmatických příznacích je nutné podat bronchodilatační léky.

Forsírovaná diuréza a hemodialýza se prokázaly neúčinnými, o hemoperfúzi nejsou údaje.

Eliminace pseudoefedrinu může být urychlena diurézou s použitím kyselých roztoků nebo dialýzou. Hypertenzní účinky lze léčit intravenózním podáním alfa-blokátorů. Účinky na srdce lze ovlivnit následným použitím beta-adrenergických blokátorů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ibuprofen, kombinace
ATC kód: M01A E51.

Účinek Modafenu je dán kombinací účinků ibuprofenu a pseudoefedrinu.

Ibuprofen, derivát kyseliny propionové, je nesteroidní antirevmatikum s dobrým analgetickým, protizánětlivým a antipyretickým účinkem. V nižších dávkách působí analgeticky, ve vyšších protizánětlivě. Protizánětlivý účinek je dán inhibicí cyklooxygenázy s následnou inhibicí biosyntézy prostaglandinů. Snižuje citlivost cév vůči bradykininu a histaminu, ovlivňuje produkci lymfokinů v T lymfocytech a potlačuje vazodilataci, tlumí agregaci krevních destiček. Doba nástupu analgetického účinku je 1/2 hodiny po perorálním podání, maximálního antipyretického účinku je dosaženo za 2-4 hodiny. Antipyretický a analgetický účinek trvá podle velikosti dávky zpravidla 4-6 hodin po perorálním podání.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Některé farmakodynamické studie ukazují, že pokud byla užita jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu během 8 h před nebo do 30 min po podání kyseliny acetylsalicylové s rychlým uvolňováním (81 mg), došlo ke sníženému účinku kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 4.5).

Pseudoefedrin je sympatomimetikum, které působí dekonesci hyperemických sliznic bez výrazných ostatních efedrinových účinků (tachykardie, euforie). Je to D(+) stereoizomer efedrinu s účinky vazokonstrikčními, bronchodilatačními a dekonescním účinkem na hyperemické sliznice horních cest dýchacích s malým a nevýznamným ovlivněním krevního tlaku a CNS. Dekonescní účinky nastupují za cca 30 minut po perorálním podání a trvají cca 4 hodiny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ibuprofen se po perorálním podání rychle a dobře vstřebává, vrcholu plazmatické koncentrace dosahuje již za 45 minut, při podání s jídlem cca za 1-2 hodiny. Ibuprofen se váže na plazmatické proteiny, ale vazba je reverzibilní. Poměrně rychle je metabolizován v játrech a vylučován močí, hlavně ve formě metabolitů a jejich konjugátů, menší část je vylučována žlučí do stolice. Biologický poločas má asi 2 hodiny. Při snížení vylučování může dojít ke kumulaci léku v organismu. Exkrece ibuprofenu je ukončena za 24 hodiny po podání poslední dávky. Biologická dostupnost je minimálně alterována přítomností stravy. Ibuprofen prochází placentární bariérou, je vylučován do mateřského mléka v množství menším než 1 mikrogram/ml.

Pseudoefedrin se rychle resorbuje v GIT, proniká do mateřského mléka a vylučuje se převážně ledvinami. Cca 70-90 % je vylučováno močí nezměněno, 1-6 % je vylučováno jako aktivní metabolit norpseudoefedrin, eliminační poločas je 9-16 hodin. Antacida (např. aluminiumhydroxid) zvyšují vstřebávání po podání per os (kaolin jej naopak snižuje), alkalizace moči snižuje jeho vylučování do moči. Nástup dekonescenčního účinku se dostavuje přibližně 30 minut po podání perorální dávky 60 mg a účinek přetrvává přibližně 4 hodiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita ibuprofenu se při experimentech na zvířatech projevovala hlavně tvorbou lézí a vředů v gastrointestinálním traktu. Studie *in vitro* neposkytly klinicky relevantní důkazy o možných mutagenních vlastnostech ibuprofenu. Ve studiích prováděných na potkanech a myších nebyly

objeveny důkazy o karcinogenních účincích ibuprofenu. Podle výsledků experimentálních studií ibuprofen prochází placentou; teratogenní účinky však prokázány nebyly.

Předklinické údaje o pseudoefedrinu nejsou dostatečné. Výsledky získané na základě studií akutní toxicity a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Účinky pseudoefedrinu se obecně projevovaly jako výrazné zesílení jeho sympatomimetických farmakologických vlastností.

Kombinace ibuprofenu a pseudoefedrinu prokázala nízkou úroveň toxicity jak ve studiích akutní toxicity, tak po opakovaném podání. Kombinace obou látek nevykázala větší toxicitu než každá ze složek a pozorované výsledky byly shodné s výsledky ze studií jednotlivých komponent. Ve studii reprodukční toxicity na potkanech nebyla prokázána teratogenita kombinace ibuprofenu s pseudoefedrinem.

Ibuprofen:

Akutní toxicita - LD₅₀ u myši p. o. 800 mg/kg a 320 mg/kg intraperitoneálně LD₅₀ u potkana p. o. 1 600 mg/kg a 1 300 mg/kg subkutánně.

U všech uhynulých zvířat (hlodavců) byla manifestně vyjádřena deprese CNS a ulcerogenní změny GIT.

Pseudoefedrin: MLD s. c. u králíků = 500 mg/kg .

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza, předželatinovaný kukuřičný škrob, natrium-lauryl-sulfát, sodná sůl karboxymethylškrobu typ C, povidon 25, kyselina stearová, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelosa 2910/03, mastek, oxid titaničitý, makrogol 6000, simetikonová emulze SE 4.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C, uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: průhledný PVC/Al blistr, krabička
Velikost balení: 10, 12, 24 nebo 30 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/136/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 7. 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 10. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 6. 2024