

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Biofen răceală și gripă 200 mg/30 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut: lactoză super tab spray-dried 108 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe de culoare bleu, având gravat pe una din fețe o linie mediană.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului filmat.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Biofen răceală și gripă este indicat ca antiinflamator, analgezic, antipiretic și decongestionant pentru căile respiratorii superioare și sinusuri.

Biofen răceală și gripă se recomandă a fi utilizat în cazurile în care este necesară atât acțiunea antiinflamatoare/analgezică/antipiretică a ibuprofenului, cât și acțiunea decongestionantă a clorhidratului de pseudoefedrină. Se recomandă reconsiderarea terapiei, în cazul în care simptomele se reduc fie la inflamație/durere/febră, fie la congestia nazală.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

Administrare orală.

##### Doze

*Adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 12 ani:*

Doza inițială recomandată este de 1-2 comprimate filmate. Dacă este necesar tratamentul se va continua cu 1 sau 2 comprimate filmate la 4-6 ore.

Doza maximă recomandată este de 6 comprimate filmate în 24 de ore (1200 mg ibuprofen).

*Copii cu vârsta sub 12 ani:*

Nu se administrează copiilor sub 12 ani și greutatea sub 40 kg.

### *Vârstnici*

Nu este necesară o scădere specifică a dozei, cu excepția cazurilor în care funcția renală sau funcția hepatică sunt afectate. AINS trebuie administrate cu atenție la pacienții vârstnici care sunt mai predispuși la evenimente adverse și prezintă risc crescut de hemoragii gastrointestinale, ulcerații sau perforații (vezi pct. 4.4).

### *Insuficiență renală*

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

### *Insuficiență hepatică*

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

Se recomandă administrarea comprimatelor filmate împreună cu un pahar de apă; comprimatele filmate se înghit întregi. Administrarea împreună cu alimente îmbunătățește tolerabilitatea medicamentului.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Dacă 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, pacientul trebuie avertizat să se adreseze unui medic pentru reevaluarea diagnosticului și tratamentului.

De asemenea, pacientul trebuie avertizat să se adreseze medicului sau farmacistului pentru recomandări în cazul în care simptomele se reduc fie la inflamație/durere/febră, fie la congestia nazală.

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

### **4.3. Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanțele active (ibuprofen și clorhidrat de pseudoefedrină), acid acetilsalicilic, 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-duodenal/hemoragie activă sau antecedente de ulcer gastro-duodenal/hemoragii recurente (două sau mai multe episoade distincte de ulcerații sau hemoragii dovedite);
- antecedente de hemoragie sau perforație gastrointestinală 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;
- lupus eritematos sistemic;
- hiperplazie de prostată;
- epilepsie;
- administrare concomitentă cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau în interval de două săptămâni de la întreruperea terapiei cu un IMAO;
- copii cu vârsta sub 12 ani și greutatea sub 40 kg;

- ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

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

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim utilizând cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomatologiei (vezi pct 4.2 și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

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

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

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

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

Se va acorda o atenție deosebită în următoarele cazuri:

- tulburări gastrointestinale și boală intestinală inflamatorie cronică (rectocolită ulcero-hemoragică, boală Crohn) (vezi pct. 4.8);
- insuficiență cardiacă și hipertensiune arterială;
- afectare renală (vezi pct. 4.3 și 4.8);
- disfuncție hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.8);
- tulburări de hematopoieză;
- defecte de coagulare a sângelui;
- bronhospasmul, urticaria sau edemul angioneurotic se pot accentua la pacienții cu episod acut sau antecedente de: alergii, febra fânului, rinită cronică, sinuzită, polipi nazali și vegetații adenoide, 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, ulceratie și perforatie gastrointestinală**

Hemoragia, ulceratia sau perforatia gastrointestinală, 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 gastrointestinale grave.

Riscul de hemoragie, ulceratie sau perforatie gastrointestinală este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforatie (vezi pct. 4.3) și la vârstnici, 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 gastrointestinale, 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 gastrointestinale, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragia gastrointestinală), 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 ulceratie sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulantele de tipul warfarinei sau heparinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante antiplachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Când apare hemoragia sau ulceratia gastrointestinală la pacienții aflați în tratament cu ibuprofen, tratamentul trebuie întrerupt.

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastrointestinale (rectocolită ulcero-hemoragică, boală Crohn), deoarece pot determina agravarea acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8).

#### Colită ischemică

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

#### Neuropatie optică ischemică

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

#### Copii și adolescenți

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

#### Vârstnici

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

#### Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

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

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

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 ele 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.

Cu frecvență necunoscută au fost raportate reacții induse de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Sindromul DRESS se manifestă inițial sub forma unor simptome asemănătoare gripei, cu erupții pe pielea de la nivelul feței, care se extind ulterior, temperatură mare, noduli limfatici măriți, valori mari ale enzimelor hepatice observate la analizele de sânge și o creștere a numărului unui tip de globule albe (eozinofilie);

Reacții cutanate severe precum pustuloza exentematică generalizată acută (PEGA) au fost raportate, cu frecvență necunoscută, asociat cu utilizarea medicamentelor care conțin ibuprofen și pseudoefedrină. Această erupție cutanată pustulară poate să apară în primele 2 zile de tratament, cu febră și numeroase pustule, în cea mai mare parte non-foliculare, pe un eritem edematos larg răspândit, și în principal localizate pe pliurile pielii, pe trunchi și pe membrele superioare.

Tratamentul cu Biofen răceală și gripă trebuie întrerupt la primele semne de erupții cutanate tranzitorii, leziuni ale mucoaselor sau a oricărui semn de hipersensibilitate. Pacienții trebuie atent monitorizați și se vor aplica măsurile terapeutice necesare.

În cazuri excepționale, *varicela* se poate afla la originea unor complicații ale infecțiilor grave cutanate sau ale țesutului subcutanat. Până în prezent, nu poate fi eliminat rolul AINS în agravarea acestor simptome. Astfel, este recomandată evitarea utilizării Biofen răceală și gripă în cazul varicelei.

### Efecte renale

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

Similar altor AINS, administrarea de lungă durată a ibuprofenului la animale a determinat necroză papilară renală și alte modificări renale patologice. La om, au fost raportate cazuri de nefrită interstițială acută cu hematurie, proteinurie și, episodic, sindrom nefrotic. De asemenea, s-au observat cazuri de toxicitate renală la pacienții la care prostaglandinele joacă un rol compensator în menținerea perfuziei renale. La acești pacienți, administrarea de AINS poate determina o reducere dependentă de doză a formării prostaglandinelor și, secundar, a fluxului sanguin renal care poate precipita manifestarea decompensării renale. 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 enzimei de conversie a angiotensinei (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.

### Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

Biofen răceală și gripă poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la inițierea cu întârziere a unui tratament corespunzător și, prin urmare, la agravarea efectelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare dobândite de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când Biofen răceală și gripă se administrează pentru febră sau pentru ameliorarea durerii asociate unei infecții, se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în afara cadrului spitalicesc, pacientul trebuie să solicite consult medical dacă simptomele persistă sau se agravează.

### Alte precauții

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

În tratamentul de lungă durată, la utilizarea de doze mari de analgezice, poate să apară cefaleea care nu trebuie tratată prin creșterea dozelor din acest medicament.

În general, administrarea de rutină a analgezicelor, în special a asocierilor de mai multe substanțe analgezice diferite, poate determina leziuni renale permanente și risc de insuficiență renală (nefropatie determinată de analgezice). Acest risc poate crește în condiții de solicitare fizică, asociată cu pierderea sărurilor și deshidratare.

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

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).

Ibuprofenul poate inhiba temporar agregarea plachetară și prelungi timpul de sângerare. Prin urmare, pacienții cu defecte 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.

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

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

Datorită pseudoefedrinei din compoziția sa, medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care suferă de hipertensiune arterială ușoară sau moderată, afecțiuni cardiace, tensiune intraoculară crescută. Este necesară prudență în cazul pacienților tratați simultan cu simpatomimetice de tipul derivaților de ergotamină, antidepressive triciclice, unii ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) și medicamente cu efect supresor asupra activității SNC.

### Afectarea fertilității la femei

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

### Sportivi

Acest medicament conține clorhidrat de pseudoefedrină, care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

Biofen răceală și gripă conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază 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

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

##### *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 sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 5.1).

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

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

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

*Metotrexat:* AINS inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului și anumite interacțiuni metabolice pot apare, având ca rezultat scăderea clearance-ului metotrexatului. Administrarea de ibuprofen 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.

#### Ibuprofen (ca alte AINS) trebuie luat numai cu prudență în asociere cu următoarele substanțe:

*Moclobemidă:* crește efectul ibuprofenului.

*Fenitoină, litiu:* administrarea concomitentă de ibuprofen 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 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 ciclooxygenază 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 ibuprofen și diuretice care economisesc potasiul sau inhibitori ai ECA poate determina hiperkaliemie. Este necesară monitorizarea atentă a kaliemiei.

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

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

*Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS):* risc crescut de apariție a hemoragiei gastrointestinale (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. 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 plasmatice ale AINS.

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

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

*Antibiotice chinolone:* pacienții 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:* risc crescut de apariție a ulcerației sau hemoragiei gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

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

*Alcool, bisfosfonați și oxpentifilină (pentoxifilină):* pot potența reacțiile adverse gastrointestinale 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; risc de hipertensiune arterială paroxistică și hipertermie cu potențial letal.

#### Asocieri nerecomandate:

*Simpatomimetice*: clorhidratul de pseudoefedrină poate suprima parțial acțiunea hipotensivă a medicamentelor care interferează cu acțiunea simpatomimetică: bretilium, betanidină, guanetidină, debrisoquină, metildopa, agenți blocați  $\alpha$ - și  $\beta$ -adrenergici.

#### 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 acesteia.

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

*Glicozide digitale, chinidină*: pseudoefedrina poate crește riscul de apariție a aritmiilor la pacienții care primesc glicozide digitale 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**

Biofen răceală și gripă nu se administrează în timpul sarcinii sau alăptării.

### Sarcina

Medicamentul nu trebuie administrat în timpul sarcinii, luând în considerare 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 post-implant 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:

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

#### Alăptarea

Administrarea medicamentului la femeile care alăptează este contraindicată deoarece:

- ibuprofenul este excretat în laptele matern, 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 cardiovasculare și neurologice la sugar.

#### Fertilitatea

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**

Au fost raportate în cazul administrării combinației ibuprofen și clorhidrat de pseudoefedrină ca reacții adverse mai puțin frecvente: cefalee, oboseală, somnolență, nervozitate, vertij, astenie, palpitații și tulburări de vedere.

Se recomandă evitarea administrării medicamentului Biofen răceală și gripă în cazul persoanelor ce conduc vehicule sau folosesc utilaje.

### **4.8. Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt de natură gastrointestinală.

Pot apărea ulcere gastro-duodenale, perforație sau hemoragie gastrointestinală, 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 gastrointestinale 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 gastrointestinale, 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 pre-existente. Pot apărea slăbiciune musculară, tremor, anxietate, halucinații, trombocitopenie.

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

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: 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).

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
	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	Reacții de hipersensibilitate precum: - 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 Biofen răceală și gripă.
	Rare	Meningită aseptică cu redoare a cefei, cefalee, greață, vărsături, febră sau tulburări de conștiință. Pacienții cu boli autoimune (LES, boala mixtă a țesutului conjunctiv) par a fi predispuși la meningită aseptică.
	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.
Tulburări psihice	Foarte rare	Reacții psihotice, halucinații, depresie, labilitate emoțională.
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Tulburări ale sistemului nervos central, cum sunt cefalee, vertij, somnolență, 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.
	Rare	Discromatopsie și ambliopie toxică.
	Cu frecvență necunoscută	Crize de glaucom cu unghi închis. Neuropatie optică ischemică.
Tulburări acustice și	Rare	Tinitus, tulburări auditive și vertij.

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
vestibulare		
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 gastrointestinal, cum sunt: dispepsie, dureri abdominale, și sângerări gastrointestinale minore care, în cazuri excepționale, pot cauza anemie.
	Mai puțin frecvente	Ulcere gastro-duodenale, 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.
Afecțiuni cutanate sau 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	Reacție indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). Pustuloză exantematică generalizată acută – PEGA. Hipersudorație. Reacții de fotosensibilitate.
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 pre-existente.
Tulburări generale și la nivelul locului de	Foarte rare	Retenție de sodiu și lichide. Edeme.
	Cu frecvență	Polidipsie.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
administrare	necunoscută	
Investigații diagnostice	Rare	Creștere a uremiei, a concentrațiilor plasmatice 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, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9. Supradozaj**

##### *Simptomatologie*

În cazul supradozajului pot apărea următoarele semne și simptome: vertij, bradicardie, palpitații, tahicardie, durere abdominală, greață și vărsături, disfuncții hepatice, hiperkaliemie, convulsii, amețeli, somnolență, cefalee, tremor, pierderea stării de conștiință, agitație, anxietate, iritabilitate, nervozitate, insomnie, insuficiență renală, dispnee și detresă respiratorie, hipotensiune sau hipertensiune arterială. În intoxicația gravă poate apărea acidoză metabolică.

##### *Abordare terapeutică*

Datorită absorbției rapide din tractul gastrointestinal a celor două substanțe active, administrarea de emetizante sau lavajul gastric trebuie efectuate în primele 4 ore pentru a fi eficace. Cărbunile medicinale este util numai dacă este administrat în prima oră după supradozaj. Sunt necesare monitorizarea cardiacă, precum și determinarea concentrației plasmatice a electroliților. Dacă apar semne de toxicitate cardiacă, se va administra propranolol intravenos.

În eventualitatea scăderii kaliemiei se va începe administrarea unei perfuzii cu o soluție diluată de clorură de potasiu. Deși pacientul poate prezenta hipokaliemie, este puțin probabil pierderea foarte mare de potasiu, astfel încât trebuie evitată administrarea excesivă de potasiu. Timp de câteva ore după administrarea clorurii de potasiu se recomandă monitorizarea continuă a kaliemiei.

În caz de convulsii sau delir se administrează intravenos diazepam.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* decongestive nazale de uz sistemic, simpatomimetice, pseudoefedrină în combinații.

Cod ATC: R01BA52.

#### *Ibuprofenul*

Ibuprofenul este un derivat al acidului propionic cu activitate analgezică, antiinflamatoare și antipiretică.

Efectul terapeutic ca medicament antiinflamator nesteroidian rezultă din efectul său inhibitor asupra enzimei ciclooxigenaza, ceea ce duce la reducerea sintezei de prostaglandine.

Datele experimentale sugerează că în cazul administrării concomitente, ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Unele studii farmacodinamice arată că administrarea unei doze unice de ibuprofen 400 mg cu 8 ore înainte sau cu 30 minute după administrarea unei doze de acid acetilsalicilic (81 mg) sub forma farmaceutică cu eliberare imediată, a determinat un efect

scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării plachetare. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 4.5).

#### *Clorhidratul de pseudoefedrină*

Pseudoefedrina este un stereo-izomer al efedrinei cu acțiune similară cu aceasta, dar cu efecte la nivelul SNC și de creștere a tensiunii arteriale mai reduse.

Determină vasoconstricție locală cu efect decongestionant nazal și de drenaj sinusal.

### **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

#### *Ibuprofenul*

Se absoarbe bine din tubul digestiv realizând concentrație sanguină maximă la circa 45 minute (pe stomacul gol) sau la 1 ½-3 ore (după masă). Se elimină complet în 24 ore prin urină (44% ca metaboliți, 10-20% nemodificat) și prin bilă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 2-3 ore.

#### *Clorhidratul de pseudoefedrină*

Se absoarbe bine la nivelul tractului digestiv și se elimină în cea mai mare parte metabolizat prin urină.

### **5.3. Date preclinice de siguranță**

Nu sunt disponibile.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1. Lista excipienților**

#### *Nucleu:*

Lactoză super tab spray-dried

Amidon de porumb

Stearat de magneziu

Talc

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

#### *Film:*

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E171)

Macrogol/PEG 3350

Talc

Oxid galben de fer (E172)

Indigotin (E132)

### **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 25°C, în ambalajul original.

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

Cutie cu 1 blister din PVC/Al cu 10 comprimate filmate;  
Cutie cu 1 blister din PVC/Al cu 12 comprimate filmate;  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 6 comprimate filmate;  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate;  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 12 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate cele 5 forme de ambalare să fie comercializate.

#### **6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

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

BIOFARM S.A.  
Str. Logofătul Tăutu nr. 99, Sector 3, București, Romania  
Telefon: 021 30.10.600  
Fax: 021 30.10.605  
Email: office@biofarm.ro

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

15192/2023/01-02-03-04-05

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

Data primei autorizări: Noiembrie 2023

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2023.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>