

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metafen ZATOKI, 200 mg + 30 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*) i 30 mg pseudoefedryny chlorowodoru (*Pseudoephedrini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe dolegliwości związanych z chorobami zatok, takich jak: gorączka, ból głowy, niedrożność zatok i nosa przebiegająca z bólem oraz objawami przekrwienia i obrzęku błony śluzowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat zwykle stosuje się:
dawka początkowa - 2 tabletki, następnie w razie potrzeby od 1 do 2 tabletek co 4 godziny w ciągu doby. Maksymalna dobową dawką - 6 tabletek.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat: nie jest konieczna modyfikacja dawki, o ile nie jest zaburzona czynność nerek lub wątroby; wtedy dawkowanie powinno być ustalone indywidualnie.

Produktu leczniczego nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 12 lat bez zalecenia lekarza.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów oraz ograniczenia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego dłużej niż przez 3 dni lub stan pacjenta pogarsza się, należy poinformować pacjenta o konieczności skontaktowania się z lekarzem.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na leki z grupy NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy; występowanie w przeszłości astmy aspirynowej, obrzęku naczynioruchowego, skurczu oskrzeli, nieżytu

nosa lub pokrzywki, związanych z przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ

- Ciężka niewydolność wątroby
- Ciężka ostra lub przewlekła choroba nerek lub niewydolność nerek
- Choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (czynna lub w wywiadzie); perforacja lub krwawienia, również te występujące po zastosowaniu NLPZ
- Jaskra, nadczynność tarczycy, rozrost gruczołu krokowego, guz chromochłonny, polipy nosa
- Ciężkie nadciśnienie tętnicze lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- Ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego, tachykardia, dławica piersiowa
- Ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA)
- Krwotoczny udar mózgu w wywiadzie lub występowanie czynników ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia krwotocznego udaru mózgu, na przykład przyjmowanie leków zwężających naczynia krwionośne lub innych leków zmniejszających przekrwienie, stosowanych doustnie lub donosowo
- Ciąży i karmienie piersią
- Skaza krwotoczna oraz przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych
- Zatrzymanie moczu
- Jednoczesne przyjmowanie innych leków z grupy NLPZ, w tym inhibitorów COX-2

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których występują:

- zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek oraz układu krążenia; u pacjentów, u których występują zaburzenia czynności nerek należy stosować dawki skuteczne, możliwie jak najmniejsze, z jednoczesnym monitorowaniem ich czynności,
- astma oskrzelowa lub alergia - zażycie produktu leczniczego może spowodować skurcz oskrzeli,
- toczeń rumieniowaty układowy oraz mieszana choroba tkanki łącznej - występuje zwiększone ryzyko rozwoju jałowego zapalenia opon mózgowych,
- choroby przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) - może dojść do nasilenia objawów,
- zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca w wywiadzie - może dojść do zatrzymania płynów w organizmie,
- zaburzenia krzepnięcia krwi - ibuprofen może przedłużyć czas krwawienia,
- objawy zaburzeń neurologicznych (nudności, bóle głowy),
- cukrzyca,
- niedrożność szyi pęcherza moczowego,
- zwężenie odźwiernika,
- łagodny rozrost gruczołu krokowego.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, niż u pacjentów młodszych. Stosując najmniejszą możliwą dawkę terapeutyczną produktu leczniczego przez najkrótszy możliwy okres można zmniejszyć ryzyko i (lub) nasilenie działań niepożądanych.

Jednoczesne, długotrwałe stosowanie różnych leków przeciwbólowych może prowadzić do uszkodzenia nerek z ryzykiem niewydolności nerek (nefropatia postanalgetyczna).

Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek u odwodnionej młodzieży.

Wpływ na układ pokarmowy

Istnieje ryzyko wystąpienia krwotoku z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które może zagrażać życiu i które niekoniecznie musi być poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub może wystąpić u pacjentów, u których takie objawy ostrzegawcze występowały. W razie wystąpienia krwotoku z przewodu pokarmowego czy owrzodzenia, produkt leczniczy należy natychmiast odstawić. Pacjenci z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie osoby w wieku powyżej 65 lat powinni być poinformowani, że należy powiadomić lekarza o wszelkich nietypowych

objawach ze strony układu pokarmowego (szczególnie o krwawieniu) zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą zwiększać ryzyko zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego lub mogą zwiększać ryzyko krwawień, takie jak kortykosteroidy lub leki przeciwzakrzepowe jak warfaryna (acenokumarol), lub leki antyagregacyjne jak kwas acetylosalicylowy.

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres, konieczny do łagodzenia objawów, zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz wpływ na układ pokarmowy i układ krążenia).

Niedokrwienne zapalenie jelita grubego

Podczas stosowania pseudoefedryny odnotowano kilka przypadków niedokrwinnego zapalenia jelita grubego. Jeśli u pacjenta wystąpi nagły ból brzucha, krwawienie z odbytu lub inne objawy świadczące o rozwoju niedokrwinnego zapalenia jelita grubego, należy odstawić pseudoefedrynę, a pacjent powinien zasięgnąć porady lekarza.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład 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, palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane są duże dawki ibuprofenu (2400 mg na dobę).

Występowanie zespołu Kounisa notowano u pacjentów leczonych produktami zawierającymi ibuprofen, takimi jak Metafen ZATOKI. Zespół Kounisa został zdefiniowany jako objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, wtórne do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości związane ze zwężeniem tętnic wieńcowych i mogące prowadzić do zawału mięśnia sercowego.

Ciężkie reakcje skórne

Podczas stosowania produktów zawierających ibuprofen i pseudoefedrynę mogą wystąpić ciężkie reakcje skórne, takie jak ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*). Ostra osutka krostkowa może wystąpić w ciągu pierwszych 2 dni leczenia, razem z gorączką oraz licznymi, małymi, zwykle niepęcherzykowymi krostkami pojawiającymi się na obrzmiałych zmianach rumieniowych i głównie umiejscowionymi 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 Metafen ZATOKI i, jeśli to konieczne, wdrożyć odpowiednie leczenie.

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich zagrażające życiu, włączając złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) były bardzo rzadko raportowane w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ. Największe ryzyko wystąpienia tych ciężkich reakcji jest na początku leczenia. Należy zaprzestać stosowania produktu po wystąpieniu pierwszych objawów, takich jak: wysypka skórna, uszkodzenia śluzówki lub inne objawy nadwrażliwości.

Podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu pobudzającym ośrodkowy układ nerwowy, podczas stosowania pseudoefedryny istnieje ryzyko nadużywania produktu. Podczas stosowania zwiększonych dawek może wystąpić działanie toksyczne. Długotrwałe przyjmowanie może prowadzić do wystąpienia tachyfilaksji ze zwiększeniem ryzyka przedawkowania. Nagłe odstawienie produktu leczniczego może prowadzić do wystąpienia depresji.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Metafen ZATOKI może maskować objawy podmiotowe 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 Metafen ZATOKI 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.

Należy poinformować sportowców, że podczas stosowania pseudoefedryny może wystąpić dodatni wynik testów na przyjmowanie substancji dopingowych.

Należy poinformować pacjenta, aby skontaktował się z lekarzem lub farmaceutą w przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia wyżej wymienionych objawów.

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.

Wpływ na płodność

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę (syntezę prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu leczenia.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome) i zespół odwracalnego zwężenia naczyń mózgowych (RCVS, ang. reversible cerebral vasoconstriction syndrome)

Zgłaszano przypadki PRES i RCVS podczas stosowania produktów zawierających pseudoefedrynę (patrz punkt 4.8). Ryzyko jest zwiększone u pacjentów z ciężkim lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub z ciężką ostrą lub przewlekłą chorobą nerek/niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Należy przerwać stosowanie pseudoefedryny i natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią następujące objawy: nagły, silny ból głowy lub piorunujący ból głowy, nudności, wymioty, splątanie, drgawki i (lub) zaburzenia widzenia. Większość zgłoszonych przypadków PRES i RCVS ustąpiła po przerwaniu leczenia i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ibuprofenu (podobnie jak innych leków z grupy NLPZ) nie należy stosować jednocześnie z:

- innymi lekami z grupy NLPZ - ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych,
- kwasem acetylosalicylowym

Jednoczesne podawanie kwasu acetylosalicylowego i ibuprofenu nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia 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).

- lekami przeciwnadciśnieniowymi i moczopędnymi - leki z grupy NLPZ mogą powodować zmniejszenie skuteczności ich działania,
- lekami przeciwzakrzepowymi - nieliczne dane kliniczne wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie leków zmniejszających krzepliwość krwi, takich jak np. warfaryna (acenokumarol),
- litem i metotreksatem - istnieją dane kliniczne, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać stężenia w osoczu zarówno litu, jak i metotreksatu, zaleca się kontrolę litu w surowicy,
- zydowudyną - istnieją dane kliniczne wskazujące na wydłużenie czasu krwawienia u pacjentów leczonych jednocześnie ibuprofenem i zydowudyną,
- kortykosteroidami - zwiększa się ryzyko działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego.

Pseudoefedryna:

- może zwiększać działanie leków sympatykomimetycznych np. leków zmniejszających przekrwienie i apetyt,
- nie powinna być podawana pacjentom otrzymującym inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) ani w ciągu 14 dni od ich odstawienia. Podczas jednoczesnego przyjmowania inhibitora MAO oraz leków sympatykomimetycznych mogą wystąpić przełomy nadciśnieniowe,
- może zmniejszać działanie guanetydyny i zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń rytmu serca u pacjentów stosujących glikozydy nasercowe, chinidynę lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Działanie pseudoefedryny:

- może zostać zwiększone lub zmniejszone przez stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych,
- mogą zmniejszać guanetydyna, rezerpina i metyldopa.

Leki zobojętniające sok żołądkowy zwiększają szybkość wchłaniania pseudoefedryny, a kaolin zmniejsza szybkość wchłaniania pseudoefedryny.

Podczas stosowania gazów halogenopochodnych, wziewnych leków znieczulających ogólnie, w skojarzeniu z pseudoefedryną może wystąpić ostra reakcja nadciśnieniowa w okresie okołooperacyjnym, podobnie jak w przypadku stosowania tych leków w skojarzeniu z innymi lekami o pośrednim działaniu sympatykomimetycznym. Dlatego zaleca się odstawienie produktu leczniczego Metafen ZATOKI na 24 godziny przed planowanym znieczuleniem ogólnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Metafen ZATOKI u kobiet w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ibuprofen

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodu.

Z przeprowadzonych badań epidemiologicznych wynika, że podczas przyjmowania inhibitorów syntezy prostaglandyn w początkowym okresie ciąży, zwiększa się ryzyko poronienia, wystąpienia wad rozwojowych serca i przewodu pokarmowego płodu.

Bezwzględne ryzyko wystąpienia wad układu sercowo-naczyniowego z <1% wzrosło do około 1,5%.

Ryzyko to wzrasta wraz z dawką i okresem leczenia.

Wykazano, że u zwierząt podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększenie częstości przed- i poimplantacyjnych strat ciąż oraz obumarcia zarodka i płodu. Przyjmowanie inhibitorów

syntezy prostaglandyn w trakcie organogenezy płodu zwiększa częstość występowania różnych wad rozwojowych, wliczając w to wady układu krążenia.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ibuprofenu może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wywołać u płodu:

- toksyczne działanie na płuca i serce (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);

pod koniec ciąży u matki i noworodka:

- wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciw płytkowe, które może wystąpić nawet po bardzo małych dawkach;
- zahamowanie skurczów macicy skutkujące opóźnieniem lub przedłużeniem porodu.

Pseudoefedryna

Ze względu na możliwość występowania związku między powstawaniem wad rozwojowych płodu a ekspozycją na pseudoefedrynę w pierwszym trymestrze ciąży, nie należy stosować produktu leczniczego Metafen ZATOKI u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ibuprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią w niewielkim stężeniu. Do mleka kobiet karmiących piersią przenikają znaczne ilości pseudoefedryny, dlatego nie należy stosować produktu w okresie karmienia piersią.

Płodność

Patrz punkt 4.4.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Osoby, u których produkt leczniczy Metafen ZATOKI wywołuje działania niepożądane i wpływa na sprawność psychofizyczną, nie powinny prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniższy wykaz działań niepożądanych dotyczy produktu leczniczego stosowanego krótkotrwale, w dawkach dostępnych bez recepty. Podczas stosowania produktu długotrwale mogą wystąpić także inne działania niepożądane.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, stosując następujące określenia:

bardzo często: $\geq 1/10$

często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

niezbyt często: $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$

rzadko: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$

bardzo rzadko: $< 1/10\,000$

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Jak każdy produkt, Metafen ZATOKI może powodować działania niepożądane.

Działania niepożądane wynikające z obecności ibuprofenu w produkcie leczniczym:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko:	zaburzenia wskaźników morfologii krwi (anemia, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza). Pierwszymi objawami są gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, objawy grypopodobne, zmęczenie, krwawienie (np. siniaki, wybroczyny, plamica, krwawienie z nosa).
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często:	pokrzywka i świąd.
	Bardzo rzadko:	ciężkie reakcje nadwrażliwości, jak obrzęk twarzy, języka i krtani, duszność, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, hipotensja - nagłe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, wstrząs. Zaostrzenie astmy i skurcz oskrzeli; u pacjentów z istniejącymi chorobami auto-immunologicznymi (toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) podczas leczenia ibuprofenem odnotowano pojedyncze przypadki objawów występujących w aseptycznym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, jak sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka, dezorientacja.
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często:	bóle głowy.
	Rzadko:	zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie, drażliwość i uczucie zmęczenia. W pojedynczych przypadkach opisywano: depresję, reakcje psychotyczne i szumy uszne.
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko:	obrzęk, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca związana ze stosowaniem leków z grupy NLPZ w dużych dawkach. Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).
	Częstość nieznana:	zespół Kounisa.
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często:	niestrawność, ból brzucha, nudności.
	Rzadko:	biegunka, wzdęcia, zaparcia, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka.
	Bardzo rzadko:	smołowate stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna. Choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja, czasem

		zagrożające życiu, szczególnie u osób w podeszłym wieku.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko:	zaburzenia czynności wątroby, szczególnie podczas długotrwałego stosowania.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko:	ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) (w tym rumień wielopostaciowy, złuszcające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
	Częstość nieznana:	polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcje nadwrażliwości na światło.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko:	obrzęki.
	Bardzo rzadko:	dysuria, zmniejszenie ilości wydalanego moczu, niewydolność nerek, martwica brodawek nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika w surowicy, zwiększenie stężenia sodu w osoczu krwi (retencja sodu).

Działania niepożądane wynikające z obecności pseudoefedryny w produkcie leczniczym:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia.

Zaburzenia endokrynologiczne

Nadmierne pocenie się.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: lęk, dezorientacja, omamy.

Niepokój.

Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy, bezsenność.

Częstość nieznana: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) (patrz punkt 4.4), zespół odwracalnego zwężenia naczyń mózgowych (RCVS) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego.

Zaburzenia serca

Tachykardia, zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niestrawność, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, nudności, wymioty, wzmożone pragnienie.

Częstość nieznana: niedokrwienne zapalenie jelita grubego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Zaczerwienienia i wysypki.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: osłabienie mięśni, drżenia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Rzadko: niekontrolowane wydalanie moczu.

Działania niepożądane wynikające z połączenia pseudoefedryny i ibuprofenu w produkcie leczniczym:

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Częstość nieznana: ciężkie reakcje skórne, w tym ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP).

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

Al. 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 zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania obserwowano, różnego stopnia nasilenie działań niepożądanych. Najwcześniej mogą wystąpić objawy przedawkowania pseudoefedryny: ból głowy, nudności, wymioty, pragnienie, lęk, niepokój, drażliwość, gorączka, tachykardia, bezsenność, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia, urojenia, omamy, osłabienie mięśni, trudności w oddawaniu moczu, drżenie, nadmierne pocenie, arytmie komorowe i nadkomorowe, zapaść krążeniowa.

U większości pacjentów przyjmujących klinicznie znaczące dawki NLPZ mogą wystąpić: nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub rzadziej biegunka. Mogą także wystąpić szumy uszne, ból głowy i krwawienie z żołądka lub jelit. Ciężkie zatrucie wpływa na ośrodkowy układ nerwowy i objawia się sennością, a bardzo rzadko także pobudzeniem i dezorientacją lub śpiączką. Bardzo rzadko mogą wystąpić napady drgawkowe. W ciężkim zatruciu może wystąpić kwasica metaboliczna. Podczas ciężkiego zatrucia czas protrombinowy może być zwiększony. Mogą wystąpić: ostra niewydolność nerek i (lub) uszkodzenie wątroby. U pacjentów z astmą może wystąpić zaostrzenie objawów astmy.

Długotrwałe stosowanie dawek większych niż zalecane lub przedawkowanie może spowodować nerkową kwasicę kanalikową i hipokaliemię.

W razie wystąpienia objawów przedawkowania, stosowanie produktu leczniczego Metafen ZATOKI należy natychmiast przerwać i zgłosić się do lekarza. Nie istnieje specyficzne antidotum. Jeśli pacjent zgłosi się w ciągu 1 godziny od zażycia leku, należy podać węgiel aktywny w ilości: 50 g; dzieci 1g/kg masy ciała. Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Kontrolę stężenia elektrolitów oraz monitoring czynności serca prowadzić we wszystkich przypadkach z objawami zatrucia.

Drgawki powinno się leczyć dożylnym podaniem diazepamu. W celu zmniejszenia znacznego pobudzenia i omamów można podać chloropromazynę. Podczas wystąpienia ciężkiego nadciśnienia tętniczego może być konieczne zastosowanie leków blokujących receptory α -adrenergiczne takich, jak fentolamina. W przypadku wystąpienia arytmii serca może być konieczne zastosowanie leków blokujących receptory β -adrenergiczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne. Pochodne kwasu propionowego. Ibuprofen, leki złożone, kod ATC: M01AE51

Metafen ZATOKI jest produktem leczniczym o skojarzonym działaniu składników ibuprofenu i pseudoefedryny.

Ibuprofen należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jest pochodną kwasu propionowego o działaniu leczniczym: przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Odwracalnie hamuje agregację płytek. Jego działanie polega na hamowaniu aktywności syntetazy prostaglandyn. Wynik terapeutyczny zależy od hamowania aktywności izoenzymów cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2 oraz syntezy prostanoidów: prostaglandyn i tromboksanu, które pośredniczą w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych. COX-1 poprzez wytwarzanie prostaglandyn bierze udział w zapewnieniu homeostazy w obrębie układu krążenia, przewodu pokarmowego i nerek. COX-2 powstaje w komórkach śródbłonna, makrofagach, fibroblastach, tkankach uszkodzonych i związana jest z procesem zapalnym. Wysoki stopień hamowania COX-1 przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) związany jest z blokowaniem ochronnej czynności tego izoenzymu i występowaniem działań niepożądanych. Siła hamowania COX-2 natomiast, określa działanie przeciwbólowe leku.

Ibuprofen poprzez hamowanie cyklooksygenazy, zwłaszcza jej izoenzymu COX-2, powoduje zmniejszenie syntezy cyklicznych nadtlenków, będących bezpośrednimi prekursorami prostaglandyn, które są odpowiedzialne za procesy zapalne oraz biorą udział w powstawaniu i przekazywaniu czucia bólu. Zablokowanie COX-2 zmniejsza ból, przyczynia się do zmniejszenia obrzęku i objawów zapalnych. Jest to obwodowy mechanizm działania przeciwbólowego i przeciwzapalnego ibuprofenu. Wykazano skuteczność kliniczną ibuprofenu w leczeniu bólu i gorączki związanej z przebiegiem grypy oraz w leczeniu bólu głowy, bólu gardła, bólu mięśni lub stanu po urazie tkanek miękkich.

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).

Pseudoefedryna jest aminą sympatykomimetyczną wywierającą bezpośredni i pośredni wpływ na receptory adrenergiczne. Jest lekiem zmniejszającym przekrwienie błon śluzowych górnych dróg oddechowych. W porównaniu z efedryną, w znacznie mniejszym stopniu wywołuje tachykardię i zwiększa skurczowe ciśnienie tętnicze krwi oraz wywiera mniejszy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. Podana doustnie wywołuje skurcz naczyń krwionośnych, zmniejsza obrzęk i przekrwienie błony śluzowej nosa oraz zatok, poprawia drożność jamy nosowej oraz drenaż wydzieliny z zatok.

Dzięki skojarzeniu ibuprofenu i pseudoefedryny produkt leczniczy Metafen ZATOKI działa przeciwbólowo, przeciwzapalnie i przeciwgorączkowo. Łagodzi zapalenia błony śluzowej nosa, zatok i oskrzeli.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Substancje czynne produktu leczniczego są szybko wchłaniane z przewodu pokarmowego. Ibuprofen z przewodu pokarmowego wchłania się w ponad 80%. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po 1 do 2 godzinach od podania na czczo.

Z białkami osocza krwi (głównie albuminami) wiąże się w ponad 90%. Objętość dystrybucji wynosi średnio 0,16 l/kg.

Powoli przenika do jam stawowych, maksymalne stężenie w płynie maziowym występuje po 5 do 6 godzinach od podania doustnego, następnie powoli zmniejsza się. Ibuprofen jest głównie metabolizowany w wątrobie.

Od 50% do 60% podanej doustnej dawki ibuprofenu wydalone jest w moczu, w postaci metabolitów i produktów ich sprzęgania z kwasem glukuronowym.

Okres półtrwania ibuprofenu wynosi 1,5 do 2 godzin. Wydalany jest całkowicie w ciągu 24 godzin po podaniu ostatniej dawki, nie kumuluje się w ustroju.

Pseudoefedryna działa obkurczająco na błonę śluzową nosa już po 15 do 30 minutach od podania. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 1,5 do 3 godzinach po podaniu doustnym. Okres półtrwania wynosi od 5 do 8 godzin. Pseudoefedryna wydalana jest głównie w moczu, w postaci niezmienionej wraz z niewielkimi ilościami metabolitów powstałych w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach działanie toksyczne ibuprofenu wywoływało objawy takie jak nadżerki i choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego ibuprofenu. Nie zaobserwowano działania rakotwórczego w badaniach na myszach i szczurach. Badania doświadczalne wykazały, że ibuprofen przenika przez łożysko, jednak nie ma dowodów na działanie teratogenne.

Dane przedkliniczne dotyczące pseudoefedryny są ograniczone. Badania dotyczące działania toksycznego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Obserwowano zwiększone działanie farmakologiczne związane z aktywnością sympatykomimetyczną produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon

Skrobia żelowana

Celuloza mikrokrystaliczna z krzemionką koloidalną bezwodną

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Mannitol

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności - produktu leczniczego Metafen ZATOKI nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki w blistrach z folii Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku:

6 tabletek

10 tabletek

20 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.03.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO