

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBUVALEN DUO 200 mg/12,8 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ibuprofen 200 mg și fosfat de codeină hemihidrat 12,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, albe până la aproape albe, de formă rotundă, cu suprafețe biconvexe și netede, cu structură compactă și omogenă, cu margini intacte, diametru $12,1 \pm 0,1$ mm, înălțime $5,3 \pm 0,2$ mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Ibuvalen Duo este indicat pentru pentru ameliorarea durerilor moderate (durerea reumatică, musculară, lombalgia, migrena, cefaleea, nevralgia, dismenoreea, durerea dentară), precum și pentru reducerea febrei și a simptomelor asociate cu răceala și gripa.

Copii

Ibuvalen Duo este indicat la pacienți cu vârsta între 12-18 ani pentru tratamentul durerilor acute moderate, care nu sunt considerate a fi ameliorate de alte analgezice, cum sunt paracetamolul, acidul acetilsalicilic sau ibuprofenul (în monoterapie).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Ibuvalen Duo trebuie utilizat în doza minimă eficace și pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară controlării simptomelor.

Durata tratamentului trebuie limitată la 3 zile, iar dacă nu se obține ameliorarea eficientă a durerii, pacienții/persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să se adreseze unui medic.

Doze recomandate:

Adulți

Doza recomandată este 1–2 comprimate filmate la fiecare 4–6 ore.

A nu se administra mai mult de 6 comprimate filmate în 24 ore.

Adolescenți și copii cu vârsta între 12 și 18 ani

Doza recomandată este 1–2 comprimate filmate la fiecare 6 ore. A nu se administra mai mult de 6 comprimate filmate în 24 ore.

Copii cu vârsta mai mică de 12 ani

Ibuprofen Duo nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani, din cauza riscului de toxicitate la opioide, ca urmare a metabolizării variabile și imprevizibile a codeinei la morfină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Vârstnici

Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazului în care sunt prezente insuficiența hepatică sau renală.

În astfel de cazuri, doza trebuie stabilită individual.

4.3 Contraindicații

Ibuprofen Duo este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la ibuprofen, codeină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu astm bronșic, rinită, angioedem sau urticarie) asociate cu administrarea de ibuprofen, acid acetilsalicilic (AAS) sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS);
- antecedente de hemoragie sau perforație gastro-intestinală, legate de tratamentul anterior cu AINS;
- ulcer peptic activ recurent sau antecedente de ulcer peptic recurent/hemoragii recurente active sau în antecedente (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau hemoragie confirmate);
- insuficiență cardiacă, hepatică sau renală severă (vezi pct. 4.4);
- ultimul trimestru de sarcină (vezi pct.4.6);
- deprimare respiratorie;
- constipație cronică;
- tratament concomitent cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau timp de 14 zile de la încetarea tratamentului cu IMAO (vezi pct 4.5);
- hemoragie cerebrovasculară sau cu altă hemoragie activă.

Ibuprofen Duo este contraindicat de asemenea la:

- Copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani) la care se efectuează tonsilectomie și/sau adenoidectomie pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, din cauza unui risc crescut de apariție a unor reacții adverse grave și care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4);
- Femei care alăptează (vezi pct. 4.6);
- Pacienți cunoscuți ca metabolizatori ultra-rapizi CYP2D6.

Ibuprofen Duo este contraindicat copiilor cu vârsta sub 12 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

Persoanele vârstnice prezintă o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special a hemoragiei și perforației gastro-intestinale, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Ibuprofen Duo trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tensiune intracraniană crescută sau cu leziuni cerebrale.

IBUPROFEN

Efecte respiratorii: Bronhospasmul se poate accentua la pacienții care au sau care au avut în antecedente astm bronșic sau o afecțiune alergică.

Alte AINS: Utilizarea acestui medicament concomitent cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de 2-ciclooxigenază și acid acetilsalicilic, trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Lupusul eritematos systemic (LES), boala mixtă a țesutului conjunctiv: Se recomandă precauție în administrare în LES și în boala mixtă a țesutului conjunctiv, din cauza riscului crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8).

Efecte renale: Insuficiența renală, deoarece funcția renală se poate deteriora (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Efecte hepatice: Disfuncție hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare: La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată sunt necesare monitorizare și consiliere adecvate deoarece au fost raportate retenție de lichide și edeme asociate cu tratamentul cu AINS.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează faptul că utilizarea ibuprofenului, în special la doze mari (2400 mg pe zi) și în tratament de lungă durată poate fi asociată cu un risc ușor crescut de 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 ≤ 1200 mg pe zi) se asociază cu un risc crescut de infarct miocardic.

Dozele mari de ibuprofen trebuie evitate la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare [de exemplu, hipertensiune necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă (clasa NYHA II-III), boală cardiacă ischemică confirmată, boală arterială periferică și afecțiuni cerebrovasculare].

La pacienții care prezintă factori de risc pentru apariția unor evenimente cardiovasculare (ca de exemplu hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat și fumat) dozele mari de ibuprofen trebuie administrate numai după o evaluare atentă.

Afectarea fertilității la femei: Există date limitate care susțin faptul că medicamentele care inhibă ciclooxigenaza/sinteza de prostaglandine pot determina afectarea fertilității printr-un efect direct asupra ovulației. Aceasta este reversibilă după oprirea tratamentului.

Efecte gastro-intestinale: AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de boli gastro-intestinale (colită ulcerativă sau boală Crohn), deoarece această stare se poate agrava (vezi pct. 4.8).

În cazul administrării tuturor antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) s-au raportat hemoragie, ulceratie sau perforatie gastro-intestinală care pot fi letale, stări apărute oricând în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare.

Riscul de sângerare, ulceratie sau perforatie gastro-intestinală este mai mare 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), precum și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă.

La acești pacienți, cât și la pacienții care necesită concomitent acid acetilsalicilic în doze mici, sau alte medicamente care pot crește riscul de afectare gastro-intestinală, trebuie luată în considerare terapia

asociată cu medicamente protectoare (de exemplu misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală (GI), mai ales vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragie GI), mai ales în fazele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții care utilizează concomitent tratament cu medicamente care pot crește riscul de ulcerare sau sângerare, cum sunt corticosteroizi cu administrare orală, anticoagulante cum este warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagregante plachetare cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct 4.5).

Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt în cazul în care pacientul prezintă hemoragie sau ulceratie gastro-intestinală.

Efecte dermatologice: Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, au fost raportate foarte rar în asocieri cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc pentru aceste reacții la începutul tratamentului, debutul reacției survenind în majoritatea cazurilor în timpul primei luni de tratament. Administrarea ibuprofenului trebuie întreruptă la prima apariție a erupției cutanate, a leziunilor mucoasei sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

CODEINĂ

Codeina este un analgezic narcotic. Codeina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu hipotensiune arterială, hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenaliană, șoc, tulburări intestinale obstructive, afecțiuni abdominale acute (de exemplu ulcer peptic), intervenții chirurgicale gastro-intestinale recente, calculi biliari, miastenia gravis, antecedente de ulcer gastro-duodenal sau convulsii și, de asemenea, în cazul pacienților cu antecedente de abuz de droguri.

Vârstnicii pot metaboliza sau elimina analgezicele opioide mai lent decât adulții mai tineri. Codeina trebuie utilizată cu precauție la pacienții vârstnici și la cei slăbiți deoarece aceștia pot fi mai sensibili la efectele deprimante respiratorii.

Utilizarea periodică prelungită de codeină, cu excepția celei sub supraveghere medicală, poate duce la dependență fizică și psihică și poate determina simptome de întrerupere a tratamentului, cum ar fi neliniște și iritabilitate.

Dacă sunteți gravidă sau vă sunt prescrise medicamente de către medicul dumneavoastră, solicitați sfatul acestuia înainte de a lua acest medicament.

Este recomandată precauție în administrarea acestui produs la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau insuficiență renală severă.

Metabolismul CYP2D6

Codeina este metabolizată la morfină, metabolitul său activ, de către enzima hepatică CYP2D6.

Dacă pacientul prezintă un deficit enzimatic sau lipsa completă a enzimei, nu se va obține un efect analgezic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate avea acest deficit.

Dacă însă pacientul este un metabolizator rapid sau ultra-rapid, există un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse ale toxicității la opioide, chiar și pentru dozele prescrise uzual. Acești pacienți metabolizează rapid codeina la morfină, ceea ce determină concentrații plasmatiche de morfină mai mari decât cele preconizate.

Simptomele generale ale toxicității la opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, mioză, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazuri severe, acestea pot include

simptome ale deprimării circulatorii și respiratorii, care pot pune viața în pericol și, foarte rar, pot fi letale.

Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

Populația	Prevalența, %
Afro-etiopiană	29 %
Afro-americană	3,4 % până la 6,5 %
Asiatică	1,2 % până la 2 %
Caucasiană	3,6 % până la 6,5 %
Greacă	6,0 %
Ungară	1,9 %
Nord-europeană	1 % până la 2 %

Utilizare post-chirurgicală la copii

Au existat raportări în publicații despre faptul că administrarea post-chirurgicală a codeinei la copii, după tonsilectomie și/sau adenoidectomie efectuate pentru tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol, inclusiv deces (vezi și pct. 4.3).

Toți copiii au fost tratați cu doze de codeină aflate în intervalul de doze adecvat; cu toate acestea, s-a evidențiat că acești copii erau, fie metabolizatori ultra-rapizi, fie metabolizatori rapizi, în ceea ce privește capacitatea lor de a metaboliza codeina la morfină.

Copii cu funcția respiratorie compromisă

Utilizarea codeinei nu este recomandată la copii care pot avea funcția respiratorie compromisă, ca în cazul tulburărilor neuromusculare, afecțiunilor cardiace sau respiratorii severe, infecțiilor tractului respirator superior sau pulmonare, politraumatismelor sau procedurilor chirurgicale ample. Acești factori pot agrava simptomele toxicității la morfină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

IBUPROFEN

Următoarele interacțiuni medicamentoase sunt cunoscute că pot apărea la administrarea în asociere cu ibuprofenul.

IBUPROFEN trebuie evitat în asociere cu:

Acid acetilsalicilic: Datele experimentale sugerează faptul că administrarea pe termen lung a ibuprofenului poate reduce efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic administrat în doze mici (de obicei, de 75 mg pe zi). Acesta se explică prin capacitatea ibuprofenului de a inhiba competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doze mici, asupra agregării plachetare, atunci când sunt administrate concomitent. Utilizarea ocazională a ibuprofenului nu este considerată de natură să prezinte efecte clinice relevante.

Alte AINS, inclusiv inhibitoare ale COX 2: A se evita utilizarea concomitentă de două sau mai multe AINS, deoarece pot produce creșterea riscului de reacții adverse (vezi pct. 4.4).

IBUPROFEN trebuie utilizat cu precauție în asociere cu:

Anticoagulante: AINS pot crește efectele anticoagulantelor, cum este warfarina (vezi pct. 4.4).

Antihipertensive (inhibitori ai ECA și antagoniști ai angiotensinei II) și diuretice: AINS pot diminua efectele acestor medicamente. La anumiți pacienți cu funcția renală deficitară (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală deficitară), administrarea concomitentă a unui

inhibitor ECA sau antagonist al receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate duce la o deteriorare și mai accentuată a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, combinația trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și este necesară monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului asociat și periodic, ulterior. Diureticele pot crește riscul de nefrotoxicitate al AINS.

Corticosteroizi: Risc crescut de apariție a ulcerărilor sau a hemoragiei gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc crescut de hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

Glicozide cardiace: AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce rata de filtrare glomerulară și cresc concentrațiile plasmatiche ale glicozidelor.

Litiu, metotrexat: Potențial de creștere a concentrației plasmatiche a litiului, respectiv a metotrexatului.

Ciclosporină: Posibil risc crescut de nefrotoxicitate.

Mifepristonă: AINS nu trebuie utilizate în decurs de 8-12 zile după mifepristonă, deoarece administrarea lor poate reduce efectul mifepristonei.

Tacrolimus: Posibil risc crescut de nefrotoxicitate la asocierea AINS cu tacrolimus.

Zidovudină: Risc crescut de toxicitate hematologică în cazul în care se administrează AINS împreună cu zidovudină. Există dovezi de risc crescut de hemartroze și hematoame la pacienții hemofilici cu HIV (pozitiv) care utilizează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

Antibioticele chinolone: Datele înregistrate la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de convulsii asociate cu chinolone. Pacienții tratați cu AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de convulsii.

CODEINĂ

Următoarele interacțiuni medicamentoase sunt cunoscute să apară în asociere cu substanța activă codeină:

Inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO): Deprimare sau excitație la nivelul SNC pot apărea dacă codeina este administrată pacienților sub tratament cu inhibitori de monoaminoxidază, sau în termen de două săptămâni de la oprirea tratamentului cu IMAO.

Moclobemidă: Risc de criză hipertensivă.

Hidroxizină: Utilizarea concomitentă a hidroxizinei (anxiolitic) cu codeina poate duce la intensificarea analgeziei, precum și efecte crescute deprimante SNC, sedative și hipotensive.

Deprimante ale sistemului nervos central (SNC): Efectele deprimante ale codeinei sunt accentuate de alte deprimante ale sistemului nervos central administrate în simultan, cum ar fi alcool, aneestezice, hipnotice, sedative, antidepressive triciclice sau antipsihotice și fenotiazine.

Diuretice și antihipertensive: Acțiunile hipotensive ale diureticelor și ale anti-hipertensivelor pot fi potențate atunci când sunt utilizate concomitent cu analgezice opioide.

Antidiareice și antiperistaltice: Utilizarea concomitentă de codeină cu antidiareice și antiperistaltice, cum ar fi loperamida și kaolin, poate crește riscul de constipație severă.

Antimuscarinice: Utilizarea concomitentă de medicamente antimuscarinice sau medicamente cu acțiune muscarinică, de exemplu, atropina și unele antidepressive, poate duce la un risc crescut de constipație severă, care poate determina ileus paralitic și / sau retenție urinară.

Blocantele neuromusculare: Efectul deprimant respirator cauzat de blocantele neuromusculare poate fi aditiv la efectele deprimante respiratorii centrale ale analgezicelor opioide.

Chinidină: Chinidina poate inhiba efectul analgezic al codeinei.

Mexiletină: absorbția mexiletinei poate fi întârziată de codeină și, astfel, reduce efectul antiaritmie al acesteia.

Metoclopramid, cisapridă și domperidonă: Codeina poate antagoniza efectele gastro-intestinale produse de metoclopramid, cisapridă și domperidonă.

Cimetidină: metabolizarea analgezicelor opioide (codeină) este inhibată de cimetidină, putând determina concentrații plasmatiche crescute ale acestora.

Naloxonă: Naloxona antagonizează efectele analgezice, deprimante centrale și deprimante respiratorii ale analgezicelor opioide. Naloxona blochează, de asemenea, efectul terapeutic al opioidelor.

Alte Incompatibilități: Codeina a fost raportată a fi incompatibilă cu fenobarbitalul sodic formând un complex de codeină-fenobarbital, și cu iodura de potasiu, formând cristale de periodură de codeină.

A fost observată acetilarea fosfatului de codeină de către acidul acetilsalicilic în forme farmaceutice solide care conțineau cele două medicamente, chiar și la un nivel scăzut de umiditate.

Interferența cu testele de laborator: Analgezice opioide interferează cu o serie de teste de laborator, inclusiv cu amilaza plasmatică, lipaza, bilirubina, fosfataza alcalină, lactat dehidrogenaza, alanin aminotransferază și aspartat aminotransferază. Opioidele pot de asemenea interfera cu studii de golire a stomacului, deoarece acestea întârzie golirea stomacului, și cu imagistica hepato-biliară cu technetiu Tc 99m disofenin, deoarece tratamentul cu opioide poate determina contracția sfincterului Oddi și creșterea presiunii în tractul biliar.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

IBUPROFEN

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrion-fetală.

Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort, de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1%, până la aproximativ 1,5 %. Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a rezultat în pierderi crescute pre- și post-implantare și mortalitate embrion-fetală. În plus, creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare, au fost raportate la animale cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză.

În timpul primelor două trimestre de sarcină, ibuprofenul nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. În cazul în care ibuprofenul este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână însărcinată, sau în primele două trimestre de sarcină, doza trebuie să fie cât mai scăzută și durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandină pot expune:

- *fătul* la:

- toxicitate cardio-pulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală care poate evolua până la insuficiență renală cu oligohidramnioză;

- *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 care duc la întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, ibuprofenul este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină.

CODEINA

Codeina traversează placentă. Nu există date concludente de siguranță în timpul sarcinii și a fost raportată o posibilă asociere cu malformații respiratorii și cardiace. Utilizarea regulată în timpul sarcinii poate provoca dependență fizică fătului producând simptome de sevraj nou-născutului. Utilizarea în timpul sarcinii trebuie evitată dacă este posibil.

Folosirea analgezicelor opioide în timpul travaliului poate determina deprimare respiratorie la nou-născut, mai ales la nou-născutul prematur. Aceste medicamente nu trebuie administrate în timpul nașterii unui copil prematur.

Alăptarea

IBUPROFEN

În studii limitate, ibuprofenul apare în laptele matern în concentrații foarte mici și este puțin probabil să afecteze negativ sugarul.

CODEINA

Codeina nu trebuie utilizată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

La doze terapeutice obișnuite codeina și metabolitul său activ pot fi prezenți în laptele matern în doze foarte mici și este puțin probabil să provoace efecte negative la sugarul alăptat. Cu toate acestea, dacă pacientul metabolizează ultra-rapid CYP2D6, concentrații mai mari ale metabolitului activ, morfina, pot fi prezente în laptele matern și, în cazuri foarte rare, pot determina simptome de toxicitate la opioide la sugar, care pot fi letale.

Fertilitatea

Există unele dovezi care sugerează că medicamentele care inhibă ciclooxigenaza/sinteza prostaglandinelor (cum este ibuprofen) pot determina o reducere a fertilității feminine printr-un efect asupra ovulației. Acest lucru este reversibil la întreruperea tratamentului. Vezi pct. 4.4 cu privire la fertilitatea feminină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții pot manifesta amețeală sau somnolență la utilizarea acestui medicament. Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule și să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse prezentate mai jos se referă la cele experimentate în urma administrării ibuprofen și codeină la doze OTC (maxim 1200 mg ibuprofen pe zi) și utilizare pe termen scurt. În tratamentul unor afecțiuni cronice, în tratament pe termen lung, pot apărea evenimente adverse suplimentare. Evenimentele adverse care au fost asociate cu ibuprofen și codeină sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate și sisteme, și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel:

- foarte frecvente ($\geq 1/10$),
- frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$),
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$),
- rare ($\geq 1/10,000$ și $<1/1000$),

- foarte rare (<1/10, 000)
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Efectele adverse sunt mai puțin frecvente atunci când doza zilnică maximă recomandată nu este depășită.

IBUPROFEN

Evenimentele adverse observate cel mai frecvent sunt de natură gastrointestinală. Evenimentele adverse sunt în majoritate dependente de doză, în special riscul de apariție a hemoragiilor gastro-intestinale, care este dependent de doză și de durata tratamentului.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg zilnic) și în tratament de lungă durată, se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse datorate ibuprofenului:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	Tulburări hematopoietice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie, agranulocitoză). Primele semne pot fi febra, durerea în gât, leziuni superficiale la nivelul mucoasei bucale, manifestări asemănătoare gripei, oboseala severă, sângerări nazale și cutanate, și echimoze.
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate ¹
	Mai puțin frecvente	Urticarie și pruritus
	Foarte rare	Reacții de hipersensibilitate severe. Simptomele pot fi edem al feței, inflamarea limbii și laringelui, dispnee, tahicardie, hipotensiune arterială (anafilaxie, angioedem sau șoc sever).
Tulburări ale sistemului nervos	Cu frecvență necunoscută	Reactivitatea tractului respirator cuprinzând astm bronșic, astm bronșic agravat, bronhospasm sau dispnee
	Mai puțin frecvente	Cefalee, amețeală
	Foarte rare	Meningită aseptică ²
Tulburări acustice și vestibulare	Cu frecvență necunoscută	Tulburări de auz
Tulburări cardiace	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență cardiacă, edem
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Durere abdominală, greață și dispepsie
	Rare	Diaree, flatulență, constipație și vărsături
	Foarte rare	Ulcere gastro-intestinale, potențial cu hemoragie și perforare, melenă, hematemeză; stomatite ulcerative, gastrită
	Cu frecvență necunoscută	Exacerbare a colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4)
Tulburări hepato-biliare	Foarte rare	Disfuncție hepatică
	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate de diferite tipuri

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Forme severe de reacții cutanate precum reacții buloase incluzând sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și eritemul polimorf pot apărea.
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Insuficiență renală acută, necroză papilară mai ales la tratament îndelungat, asociată cu un nivel seric crescut al concentrației de uree și edem.
Investigații	Foarte rare	Nivel scăzut de hemoglobină

Reacții de hipersensibilitate au fost raportate după tratamentul cu ibuprofen. Acestea pot fi reprezentate de (a) reacții alergice nespecifice și anafilaxie, (b) reactivitatea tractului respirator cuprinzând astm bronșic, astm bronșic agravat, bronhospasm sau dispnee, sau (c) diverse reacții cutanate de exemplu, erupții cutanate de diferite tipuri, prurit, urticarie, purpură, angioedem și, în cazuri extrem de rare, dermatoze exfoliative și buloase (inclusiv necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf).

Mecanismul patogenetic al meningitei aseptice induse de medicament nu este pe deplin înțeles. Cu toate acestea, datele disponibile privind meningita aseptică determinată de AINS sugerează o reacție de hipersensibilitate (din cauza unei relații temporale cu administrarea medicamentului, precum și dispariția simptomelor după întreruperea tratamentului). De notat, la pacienții cu tulburări autoimune existente (cum ar fi lupusul eritematos sistemic, boala mixtă de țesut conjunctiv) în timpul tratamentului cu ibuprofen au fost observate cazuri izolate de simptome de meningită aseptică, cum ar fi torticolis, dureri de cap, greață, vărsături, febră sau dezorientare.

Reacții adverse datorate codeinei:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută*	Hipersensibilitate, edem al feței, erupții cutanate, prurit.
Tulburări psihice	Cu frecvență necunoscută*	Depresie, halucinații, confuzie, dependență, modificări de dispoziție, stare de neliniște, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	Cu frecvență necunoscută*	Amețeală, somnolență, convulsii, tensiune intracraniană crescută, cefalee, diskinezie
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută*	Vedere încețoșată, vedere dublă.
Tulburări acustice și vestibulare	Cu frecvență necunoscută*	Vertij
Tulburări cardiace	Cu frecvență necunoscută*	Bradicardie, palpitații
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută*	Hipotensiune ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută*	Deprimare respiratorie, dispnee, suprimarea tusei.
Tulburări gastro-intestinale	Cu frecvență necunoscută*	Durere abdominală, greață, vărsături, constipație, uscăciunea gurii
Tulburări hepato-biliare	Cu frecvență necunoscută*	Colică biliară
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută*	Înroșirea feței
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută*	Colică ureterică, disurie (frecvență crescută, scădere în cantitate).
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută*	Scaderea apetitului
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută*	Rigiditate musculară

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută*	Hipotermie, hiperhidroză, iritabilitate, oboseală, stare de rău
----------------------------------------------------------	---------------------------	-----------------------------------------------------------------

* Nu sunt disponibile date clinice pentru a determina frecvența reacțiilor adverse, acestea fiind teoretice pentru clasa de medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

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

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

IBUPROFEN

La copii ingestia de mai mult de 400 mg / kg poate provoca simptome. La adulți efectul doză-răspuns este mai puțin clar.

Timpul de înjumătățire în caz de supradozaj este de 1.5-3 ore.

Simptome:

Majoritatea pacienților care au ingerat cantități importante clinic de AINS nu vor dezvolta mai mult de greață, vărsături, dureri epigastrice, sau mai rar, diaree. De asemenea, pot apărea tinitus, dureri de cap și sângerări gastro-intestinale. În intoxicații mai grave, toxicitatea se manifestă și la nivelul sistemului nervos central, prin vertij, amețeli, somnolență, rareori pierderea conștienței, ocazional excitație și dezorientare sau comă. Ocazional pacienții pot dezvolta convulsii. În intoxicații grave pot apărea hiperpotasemie și acidoză metabolică, iar timpul de protrombină / INR poate fi prelungit, probabil din cauza interferențelor cu acțiunea factorilor de coagulare circulanți. Pot apărea insuficiență renală acută, leziuni hepatice, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie și cianoză. Exacerbarea astmului este posibilă la astmatici.

Managementul supradozajului:

Managementul trebuie să fie simptomatic și de susținere și include menținerea căilor respiratorii libere și monitorizarea semnelor vitale până la stabilizare. Administrarea orală de cărbune activat sau lavajul gastric pot fi utile dacă nu a trecut mai mult de 1 oră de la ingestia unei cantități cu potențial toxic.

Dacă ibuprofenul a fost deja absorbit, pot fi administrate substanțe alcaline pentru a grăbi excreția de ibuprofen acid în urină.

Convulsiile frecvente sau prelungite trebuie tratate cu diazepam sau lorazepam intravenos.

Pentru astm se vor administra bronhodilatatoare. Nu există un antidot specific.

CODEINĂ

Simptome:

Deprimarea sistemului nervos central, inclusiv deprimare respiratorie pot apărea, dar este puțin probabil să fie severe, doar în cazul în care au fost co-administrate și alte medicamente sedative, inclusiv alcool, sau supradozajul este foarte extins. Pot apărea excitabilitate, convulsii, hipotensiune arterială și pierderea conștienței. Pupilele pot fi foarte mici de mărimea unui vârf de ac; greața și vărsăturile sunt frecvente. Este puțin probabil să apară hipotensiune arterială și tachicardie, dar există posibilitatea.

Managementul supradozajului:

Acesta trebuie să includă măsuri generale simptomatice și de susținere, inclusiv menținerea căilor respiratorii libere și monitorizarea semnelor vitale până la stabilizare.

A se considera administrarea de cărbune activat dacă un adult se prezintă în decurs de o oră de la ingestia a mai mult de 350 mg sau un copil ingestia a mai mult de 5 mg / kg.

Administrați naloxonă în caz de comă sau deprimare respiratorie. Naloxona este un antagonist competitiv și are un timp de înjumătățire atât de scurt încât pot fi necesare doze repetate la un pacient otrăvit grav.

Pacientul trebuie ținut sub observație timp de cel puțin patru ore de la ingestie, sau opt ore, în cazul în care a fost administrat un preparat cu eliberare susținută. Dezechilibrul electrolitic trebuie luat în considerare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați de acid propionic, ibuprofen în combinații, codul ATC: M01AE51

Ibuprofenul este un AINS care acționează periferic, inhibând sinteza prostaglandinelor și acțiunea mediatorilor chimici ai durerii. Codeina este un analgezic opioid acționând asupra receptorilor opioizi centrali.

Combinația unui analgezic periferic cu un analgezic central asigură un efect analgezic optim cu un potențial mic de producere a reacțiilor adverse.

IBUPROFEN

Ibuprofen este un AINS, derivat de acid propionic, care și-a demonstrat eficacitatea prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Ibuprofen reduce durerea, inflamațiile și febra. În plus, ibuprofen inhibă reversibil agregarea plachetară.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. Într-unul din studii, atunci când o singură doză de ibuprofen 400 mg a fost administrată cu 8 ore înainte de sau la 30 de minute după administrarea de acid acetilsalicilic (81 mg) într-o formă farmaceutică cu eliberare imediată, a apărut o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau a agregării plachetare. Cu toate acestea, deoarece informațiile sunt limitate iar extrapolările datelor ex vivo la situațiile clinice sunt nesigure nu poate fi formulată o concluzie definitivă în cazul utilizării regulate a ibuprofenului și este puțin probabil să apară un efect relevant clinic în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului.

CODEINA

Codeina este un analgezic slab cu acțiune centrală. Codeina își exercită efectul prin intermediul receptorilor opioizi μ , deși codeina are o afinitate redusă pentru acești receptori, iar efectul analgezic este determinat de conversia la morfină. Codeina, în special în asociere cu alte analgezice cum este paracetamolul, s-a arătat că este eficace în durerea nociceptivă acută.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

IBUPROFEN

Ibuprofenul este absorbit rapid după administrare orală și este distribuit rapid în întregul organism. Excreția este rapidă și completă prin rinichi.

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la 45 de minute după ingerare, dacă administrarea se face pe stomacul gol. Când administrarea se face cu alimente, concentrațiile plasmatice maxime se ating după 1-2 ore.

Timpul de înjumătățire al ibuprofenului este de aproximativ 2 ore. În studii limitate, ibuprofen apare în laptele matern în concentrații foarte mici.

CODEINA

Codeina fosfat se absoarbe bine după administrare orală, atingând concentrația plasmatică maximă în aproximativ o oră.

Timpul de înjumătățire este cuprins între 3 și 4 ore, excreția fiind în principal în urină.

La doze normale terapeutice, codeina și metaboliții săi activi, pot fi prezenți în laptele matern în doze foarte mici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date preclinice de siguranță relevante.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Amidon de porumb pregelatinizat

Hidroxipropilmetilceluloză

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Talc

Dibehenat de glicerol

Stearat de magneziu

Film Opadry fx White:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc

Polisorbat 80

Pigment sidex pe suport MICA (conține: silicat de potasiu și aluminiu, dioxid de titan (E171))

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate

Cutie cu 1 blistere din PVC/Al cu 10 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

POLISANO PHARMACEUTICALS S.A.

Șos. Alba Iulia nr. 156, cod 550052, Sibiu, Jud. Sibiu, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14372/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie, 2023

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