

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BIOFEN PLUS 200 mg/12,8 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 12 mm, iar înălțimea de aproximativ 6,5 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Biofen Plus este indicat pentru calmarea cefaleei, durerilor menstruale, dentare, lombalgiilor, durerilor reumatice și musculare, în migrenă și nevralgii, reducerea febrei și simptomelor din coriză și gripă.

Copii

Biofen Plus este indicat la pacienți cu vârsta peste 12 ani pentru tratamentul durerilor acute moderate, care nu sunt considerate a fi ameliorate de alte analgezice, cum sunt paracetamolul sau ibuprofenul (în monoterapie).

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru administrare orală.

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

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, vârstnici și copii peste 12 ani: 1 sau 2 comprimate filmate Biofen Plus la intervale de 4 - 6 ore. Este necesar un interval de minim patru ore între doze, iar doza **administrată nu trebuie să depășească 6 comprimate filmate Biofen Plus în 24 de ore**. Doza zilnică maximă recomandată nu trebuie depășită.

Copii sub 12 ani:

Combinatia ibuprofen-codeină nu trebuie utilizată 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).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Pacienți cu antecedente de reacții de hipersensibilitate (e.g. astm, bronhospasm, rinită, edem angioneurotic, urticarie) asociate administrării ibuprofenului, acidului acetilsalicilic sau altor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS);
- Ulcer gastro-duodenal activ/hemoragie activă sau antecedente de ulcer gastro-duodenal recurent/hemoragie recurentă (două sau mai multe episoade distincte de ulceratii sau hemoragii dovedite);
- Antecedente de hemoragii sau perforații gastro-intestinale legate de terapia anterioară cu AINS;
- Insuficiență cardiacă (clasa IV clasificarea NYHA), renală sau hepatică severă;
- 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);
- 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.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

IBUPROFEN:

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară pentru controlul simptomelor (vezi riscurile gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos).

Persoanele vârstnice au o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragii gastro-intestinale și perforație care pot fi fatale.

Biofen Plus trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tensiune intracraniană crescută sau cu leziuni cerebrale.

Efecte respiratorii: bronhospasmul poate fi precipitat la pacienții care suferă de sau cu antecedente de astm bronșic sau boli alergice.

Alte AINS: trebuie evitată utilizarea de ibuprofen concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenaza-2 (vezi pct. 4.5).

LES și boala mixtă de țesut conjunctiv

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

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare: La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană, hipertensiune și edem.

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 evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic și accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că administrarea de doze mici de ibuprofen (de exemplu ≤ 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).

Efecte renale: Insuficiență 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)

Afectarea fertilității:

Există date limitate care arată că medicamentele care inhibă ciclooxigenaza/sinteza prostaglandinelor pot afecta fertilitatea femeilor printr-un efect asupra ovulației. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului.

Efecte gastro-intestinale: AINS trebuie administrate cu atenție pacienților cu antecedente de boli gastro-intestinale (colită ulceroasă , boala Crohn), deoarece starea lor se poate agrava (vezi pct. 4.8). Hemoragie gastro-intestinală, ulcerație sau perforație care pot fi fatale, au fost raportate în cazul tuturor antiinflamatoarelor nesteroidiene, în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale grave.

Riscul de sângerare gastro-intestinală, ulcerație sau perforație este mai mare cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă.

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special persoanele în vârstă, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragia gastro-intestinală), mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ar putea mări riscul de ulcerare sau sângerare, precum corticosteroizi orali, anticoagulante de tip warfarină, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagregante plachetare cum ar fi acidul acetilsalicilic (aspirina) (vezi pct. 4.5).

Atunci când apare sângerarea sau ulcerația gastro-intestinală la pacienții tratați cu ibuprofen, tratamentul trebuie întrerupt.

Efecte dermatologice: reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens – Johnson și necroliză epidermică toxică, au fost raportate rar în asociere cu utilizarea de AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții par a fi expuși celui mai mare risc de astfel de reacții la scurt timp după inițierea tratamentului, debutul reacției survenind în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen. Tratamentul cu ibuprofen trebuie întrerupt la prima apariție a

semnelor și simptomelor de reacții cutanate severe, cum ar fi erupții cutanate, leziuni ale mucoaselor, sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente: Biofen Plus 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 Plus 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.

CODEINĂ:

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

Alte medicamente care conțin codeină:

Nu administrați concomitent cu orice alte medicamente care conțin codeină.

Se recomandă precauție în administrarea de codeină pacienților 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.

Vârșnicii 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 regulată prelungită de codeină, cu excepția celei sub supraveghere medicală, poate duce la dependență fizică și psihică și poate determina simptome de sevraj la întreruperea 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 produs.

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

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 plasmatice 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-etioopiană	29%
Afro-americană	3,4% până la 6,5%
Asiatică	1,2% până la 2%
Caucaziană	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.

Conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

IBUPROFEN

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

IBUPROFEN trebuie evitat în asociere cu:

Acidul acetilsalicilic (doze mici): 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, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2: deoarece asocierea concomitentă a două sau mai multor AINS poate determina o incidență crescută a evenimentelor adverse (vezi pct. 4.4).

Date experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent. 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 (vezi pct.5.1).

IBUPROFEN trebuie utilizat cu precauție în asociere cu:

Anticoagulante: AINS pot intensifica 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. 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 ulcerare sau sângerare gastrointestinală (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, reduc rata de filtrare glomerulară (RFG) și cresc concentrațiile plasmatiche ale glicozidelor.

Litiu: Există un potențial de creștere a concentrațiilor plasmatiche de litiu.

Metotrexat: Există un potențial de creștere a concentrațiilor plasmatiche de metotrexat;

Ciclosporină: risc crescut de nefrotoxicitate.

Mifepristona: AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile după administrarea mifepristonei deoarece AINS pot reduce efectul acesteia.

Tacrolimus: posibil risc crescut de nefrotoxicitate atunci când AINS sunt administrate cu tacrolimus.

Zidovudină: risc crescut de toxicitate hematologică atunci când AINS sunt administrate cu zidovudină. Există dovezi ale unui risc crescut de hemartroză și hematoame la hemofilicii cu HIV (pozitiv) care primesc tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

Antibiotice chinolone: date din studii pe animale indică faptul că AINS pot crește riscul de convulsii asociate cu administrarea de antibiotice chinolone. Pacienții care iau AINS și antibiotice chinolone pot avea un risc crescut de apariție a convulsiilor.

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 deprimante ale sistemului nervos central, cum ar fi alcool, anestezice hipnotice, sedative, antidepresive 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 caolin 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 paralytic și / sau retenție urinară.

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

Chinidina: Chinidina poate inhiba efectul analgezic al codeinei .

Mexiletina: Codeina poate întârzi absorbția mexiletinei și, astfel, reduce efectul antiaritmie al acesteia.

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

Cimetidină: Cimetidina inhibă metabolizarea analgezicelor opioide, putând determina concentrații plasmatice crescute ale acestora.

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

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. Acetilarea fosfatului de codeina de acidul acetilsalicilic (aspirină) a avut loc 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 amilaza plasmatică, lipază, bilirubină, fosfataza alcalină, lactat dehidrogenază, 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 embrio-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 embrio-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 este un metabolizator ultra-rapid de 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 ciclooxygenaza/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

Analgezicele opioide pot afecta funcția mentală și pot cauza vedere încețoșată și amețelă. Reacții adverse rare pot include convulsii, halucinații, vedere încețoșată sau dublă și hipertensiune arterială ortostatică. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă sau să folosească utilaje dacă sunt afectați.

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 ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$) și 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 gastro-intestinală. 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 sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg zilnic) poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului 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	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate ¹ : 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).
	Cu frecvență necunoscută	Reactivitatea tractului respirator cuprinzând astm bronșic, astm bronșic agravat, bronhospasm sau dispnee
Tulburări ale sistemului nervos	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

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Eruptions cutanate de diferite tipuri
	Foarte rare	Forme severe de reacții cutanate precum reacții buloase incluzând sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și eritemul polimorf pot apărea.
	Cu frecvență necunoscută	Reacție indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), reacții de fotosensibilitate. Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)
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

¹Reacții 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).

²Mecanismul 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-	Cu frecvență necunoscută*	Rigiditate musculară

scheletice și ale țesutului conjunctiv		
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 la 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 cazul intoxicației grave poate apărea acidoza metabolică. De asemenea, poate apărea hiperpotasemie, 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 administrate concomitent 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: medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați de acid propionic, ibuprofen în combinații. Cod ATC: M01AE51

Ibuprofenul este un AINS ce 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 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 cu 8 ore înainte sau cu 30 de minute după administrarea unei doze de acid acetilsalicilic (81 mg) sub formă 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).

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 codeină și metaboliții săi activi pot fi prezenți în laptele matern în doze foarte mici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Atât ibuprofenul cât și codeina sunt analgezice cu utilizare bine stabilită și profile preclinice de siguranță bine documentate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Hipromeloză
Celuloză microcristalină PH 101
Amidon parțial pregelatinizat
Povidonă K30
Amidon glicolat de sodiu tip A
Ulei hidrogenat din semințe de bumbac
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Acid stearic 50

Film:

AquaPolish D 011.14 alb
Lactoză monohidrat
Talc
Glicerol
Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză.

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, pentru a fi ferit de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie de carton cu un blister din Al/PVC-PVDC opac, a 10 comprimate filmate.

Cutie de carton cu două blistere din Al/PVC-PVDC opac, a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BIOFARM SA

Str. Logofătul Tăutu Nr. 99, Sector 3, București, România

Telefon: 021 30.10.600

Fax: 021 30.10.605

E-mail: office@biofarm.ro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15006/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 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>.