ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БІФОК® ІС

(BIFOC IC)

Склад:

діючі речовини: ібупрофен, кодеїну фосфат гемігідрат;

1 таблетка містить ібупрофену 200 мг (0,2 г), кодеїну фосфату гемігідрату (у перерахунку на кодеїну основу моногідрат) 10 мг (0,01 г);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, натрію крохмальгліколят (тип А), гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми з фаскою; на одній поверхні таблетки нанесений товарний знак підприємства, на другій поверхні таблетки – риска.

Фармакотерапевтична група.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Ібупрофен, комбінації. Код АТХ М01А Е51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ібупрофен – нестероїдний протизапальний засіб, похідне пропіонової кислоти, який чинить аналгезивну, жарознижувальну та протизапальну дію. Механізм дії полягає в інгібуванні синтезу простагландинів – медіаторів болю, запалення та гіпертермічної реакції. Крім того, ібупрофен зворотно пригнічує агрегацію тромбоцитів.

Експериментальні дані свідчать, що ібупрофен може конкурентно пригнічувати ефект низької дози ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів при одночасному застосуванні цих лікарських засобів. Деякі дослідження фармакодинаміки показують, що при застосуванні разових доз ібупрофену по 400 мг у межах 8 годин до або у межах 30 хвилин після застосування ацетилсаліцилової кислоти негайного вивільнення (81 мг) спостерігалося

зниження впливу аспірину (ацетилсаліцилової кислоти) на утворення тромбоксану або агрегацію тромбоцитів. Хоча існує невизначеність щодо екстраполяції цих даних на клінічну ситуацію, не можна виключити імовірності, що регулярне тривале застосування ібупрофену може зменшити кардіопротекторний ефект низьких доз ацетилсаліцилової кислоти. При несистематичному застосуванні ібупрофену такий клінічно значущий ефект вважається малоймовірним.

Кодеїн – опіоїдний аналгетичний засіб, ефекти якого подібні до ефектів морфіну, проте зі значно слабшою аналгетичною дією і більш м'яким седативним ефектом. Кодеїн є слабким аналгетиком центральної дії. Кодеїн чинить свою дію, взаємодіючи з μ-опіоїдними рецепторами, хоча він має з ними низьку спорідненість, знеболювальний ефект кодеїну зумовлений його перетворенням у морфін. Комбінація аналгетика центральної дії з аналгетиком периферичної дії, який має добру переносимість, забезпечує оптимальний рівень знеболення зі зниженим ризиком розвитку побічних реакцій. Показано, що кодеїн, особливо у комбінації з іншими аналгетиками, такими як парацетамол, ефективний у лікуванні гострого ноцицептивного болю. У невисоких дозах не спричиняє пригнічення дихального центру.

Фармакокінетика.

Ібупрофен після прийому внутрішньо швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у сироватці крові визначається через 45 хвилин після застосування (у разі прийому натще), у разі застосування під час вживання їжі – через 1–2 години після прийому. Ібупрофен метаболізується у печінці, виводиться нирками (90 %) у незміненому стані та у вигляді метаболітів, а також із жовчю. Період напіввиведення – майже 1,8 години, у пацієнтів із захворюваннями печінки та нирок – 1,8–3,5 години. Ібупрофен активно (99 %) зв'язується з білками плазми крові, повільно проникає у синовіальні порожнини, де його концентрація може залишатися високою, у той час як концентрація у плазмі крові знижується. У пацієнтів літнього віку не спостерігається істотних відмінностей у фармакокінетичному профілі.

Кодеїн та його солі швидко всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту. При застосуванні внутрішньо максимальна концентрація кодеїну у плазмі крові досягається протягом 1 години. Кодеїн завдяки своїй ліпофільності швидко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, накопичується у жировій тканині та меншою мірою – у тканинах з високим рівнем перфузії (легенях, печінці, нирках та селезінці). Період напіввиведення з плазми крові становить 3–4 години. Співвідношення сили аналгетичного ефекту при пероральному застосуванні / внутрішньом'язовому введенні становить приблизно 1 : 1,5. Метаболізується O- і N-деметилюванням у печінці з утворенням морфіну та норкодеїну, які мають власну аналгетичну активність. Кодеїн та його метаболіти екскретуються нирками, переважно у вигляді кон'югатів із глюкуроновою кислотою. Більшість продуктів екскреції виводиться з сечею протягом 6 годин і до 86 % дози виводиться з організму протягом 24 годин. Близько 70 % дози виводиться у вигляді вільного кодеїну, 10 % – у вигляді вільного та кон'югованого морфіну і ще 10 % – у вигляді вільного або кон'югованого норкодеїну. У фекаліях виявляються тільки сліди продуктів екскреції.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для короткочасного лікування гострого, помірного болю, який не купірується іншими

аналгетиками, такими як парацетамол, ібупрофен або ацетилсаліцилова кислота (зокрема головний біль, мігрень, періодичний біль, зубний біль, невралгія, ревматичний і м'язовий біль, біль у спині).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ібупрофену, кодеїну або до інших опіоїдних аналгетиків, або до будь-якого з компонентів лікарського засобу.

Реакції гіперчутливості (у т. ч. бронхоспазм, бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка), які спостерігалися раніше після застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) або інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки / кровотеча в активній формі або рецидиви в анамнезі (два і більше виражених епізоди підтвердженої виразкової хвороби чи кровотечі).

Ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту у фазі загострення, у т. ч. виразковий коліт, пептична виразка, хвороба Крона.

Шлунково-кишкова кровотеча або перфорація стінки шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана із застосуванням НПЗЗ.

Цереброваскулярні або інші активні форми кровотечі.

Порушення кровотворення незрозумілої етіології. Геморагічний діатез або інші розлади згортання крові.

Тяжка серцева недостатність [клас IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів)] (див. розділ «Особливості застосування»).

Респіраторна депресія, обструктивні захворювання дихальних шляхів, бронхіальна астма (не слід застосовувати опіоїди під час астматичного нападу).

Черепно-мозкові травми або стани, що супроводжуються підвищеним внутрішньочерепним тиском (на додаток до ризику респіраторної депресії та підвищення внутрішньочерепного тиску кодеїн може чинити вплив на зіничну реакцію та інші життєво важливі показники *при оцінці неврологічного* статусу).

Стани, при яких інгібування перистальтики слід уникати або при яких розвивається здуття живота.

Ризик паралітичної непрохідності кишечнику, хронічні запори.

Активне запальне захворювання кишечнику.

Тяжка печінкова недостатність.

Тяжка ниркова недостатність.

Тяжка дегідратація, спричинена блюванням, діареєю або недостатнім вживанням рідини.

Стан алкогольного сп’яніння.

Одночасне застосування з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та протягом 2 тижнів після припинення застосування інгібіторів МАО.

Застосування лікарського засобу протипоказане таким групам пацієнтів:

– дітям віком до 12 років;

– дітям віком від 12 до 18 років, яким проводять тонзилектомію та/або аденоїдектомію задля запобігання виникнення обструктивного апное під час сну;

– дітям віком від 12 до 18 років зі скомпрометованою дихальною функцією;

– жінкам у період вагітності або годування груддю;

– пацієнтам будь-якого віку, які мають надшвидкий метаболізм з участю CYP2D6.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов’язані з ібупрофеном

Ібупрофен, як і інші НПЗЗ, не слід застосовувати у комбінації з такими лікарськими засобами:

– *ацетилсаліцилова кислота (аспірин)*, оскільки це може збільшити ризик виникнення побічних реакцій, крім випадків, коли лікар призначив низькі дози аспірину (не вище 75 мг на добу) (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Особливості застосування»);

– *інші НПЗЗ, у т. ч. селективні інгібітори ЦОГ-2:* слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗЗ, оскільки це може підвищити ризик побічних ефектів (див. розділ «Особливості застосування»).

Ібупрофен слід застосовувати з обережністю у комбінації з такими лікарськими засобами:

– *кортикостероїди:* може підвищуватися ризик утворення виразок та кровотеч у шлунково-кишковому тракті (див. розділ «Особливості застосування»);

– *антигіпертензивні засоби (інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, блокатори β-адренорецепторів) та діуретики:* НПЗЗ можуть знижувати терапевтичний ефект цих лікарських засобів.

У деяких пацієнтів зі скомпрометованою функцією нирок (наприклад, у пацієнтів зі зневодненням або у пацієнтів літнього віку зі скомпрометованою функцією нирок) одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або блокаторів β-адренорецепторів та лікарських засобів, що інгібують циклооксигеназу, може спричинити подальше погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, що зазвичай має зворотний характер. Тому такі комбінації слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. При необхідності тривалого лікування слід провести адекватну гідратацію пацієнта та розглянути питання про проведення моніторингу функції нирок на початку комбінованого лікування, а також із певною періодичністю надалі. Діуретики можуть підвищувати ризик нефротоксичного впливу НПЗЗ. Одночасне застосування

калійзберігаючих діуретиків з ібупрофеном може призвести до гіперкаліємії (рекомендується моніторинг рівня калію у плазмі крові).

– *пробенецид та сульфінпіразон:* можуть затримувати виведення ібупрофену;

– *антикоагулянти:* НПЗЗ можуть посилити терапевтичний ефект таких антикоагулянтів як варфарин (див. розділ «Особливості застосування»);

– *антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну:* може підвищуватися ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі;

– *серцеві глікозиди:* НПЗЗ можуть посилювати порушення серцевої функції, знижувати функцію клубочкової фільтрації нирок та підвищувати рівень глікозидів у плазмі крові;

– *препарати літію, фенітоїн:* існують докази потенційного підвищення рівнів літію та фенітоїну у плазмі крові при одночасному застосуванні з ібупрофеном.

При правильному застосуванні контроль концентрації літію або фенітоїну у плазмі крові зазвичай не потрібний.

– *метотрексат:* існує імовірність підвищення рівня метотрексату у плазмі крові;

– *циклоспорин, такролімус:* можливе підвищення ризику нефротоксичності;

– *міфепристон:* НПЗЗ не слід застосовувати раніше, ніж через 8–12 діб після застосування міфепристону, оскільки вони можуть знизити його ефективність;

– *зидовудин:* відомо про підвищений ризик гематологічної токсичності при сумісному застосуванні зидовудину та НПЗЗ.

Існують докази підвищення ризику розвитку гемартрозу та гематоми у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які страждають на гемофілію, у разі супутнього лікування зидовудином та ібупрофеном.

– *антибіотики групи хінолонів:* за даними досліджень з участю тварин застосування НПЗЗ може підвищувати ризик розвитку судом, пов’язаний із застосуванням антибіотиків групи хінолонів, отже, пацієнти, які приймають НПЗЗ у комбінації з хінолонами, можуть мати підвищений ризик розвитку судом;

– *пероральні гіпоглікемічні засоби:* можливе інгібування метаболізму препаратів сульфонілсечовини, збільшення періоду напіввиведення, існує підвищений ризик розвитку гіпоглікемії; необхідний контроль рівня глюкози у крові;

– *інгібітори цитохрома CYP2C9, такі як вориконазол або флуконазол:* можливе посилення дії ібупрофену.

Взаємодії, пов’язані з кодеїном

Інгібітори моноаміноксидази (МАО): може виникнути пригнічення або збудження центральної нервової системи (ЦНС) при застосуванні кодеїну у комбінації з інгібіторами МАО або протягом 2 тижнів після припинення їх застосування.

Моклобемід: при застосуванні з кодеїном існує ризик розвитку гіпертензивного кризу.

Гідроксизин: одночасне застосування гідроксизину (анксіолітичного засобу) з кодеїном може призвести до посилення аналгетичної дії, а також до посилення седативного, гіпотензивного ефектів та пригнічувального впливу на ЦНС.

Лікарські засоби, що пригнічують ЦНС: пригнічувальна дія кодеїну на ЦНС посилюється депресантами ЦНС, такими як алкоголь, анестетики, снодійні та седативні лікарські засоби, антигістамінні лікарські засоби із седативними властивостями, трициклічні антидепресанти та антипсихотики (у т. ч. фенотіазини). Одночасне застосування кодеїну з габапентиноїдами (габапентин і прегабалін) може призвести до пригнічення дихання, артеріальної гіпотензії, глибокої седації, коми або летального наслідку.

Діуретики та антигіпертензивні засоби: гіпотензивна дія діуретиків та антигіпертензивних засобів може посилюватися при супутньому застосуванні з опіоїдними аналгетиками.

Хінідин: хінідин може блокувати аналгетичну дію кодеїну.

Мексилетин: кодеїн може сповільнювати абсорбцію мексилетину, що призводить до зниження його антиаритмічної дії.

Серцеві глікозиди: при застосуванні кодеїну у великих дозах дія серцевих глікозидів (дигоксин та інші) може посилюватися.

Протидіарейні та антиперистальтичні засоби: одночасне застосування кодеїну з протидіарейними та антиперистальтичними засобами, такими як лоперамід та каолін, може підвищити ризик виникнення тяжкого запору.

Антимускаринові лікарські засоби: супутнє застосування кодеїну з антимускариновими лікарськими засобами або лікарськими засобами з антимускариновою дією, у т. ч. з атропіном та деякими антидепресантами, може підвищити ризик тяжкого запору, що може призвести до паралітичної кишкової непрохідності та/або до затримки сечовипускання.

Нервово-м'язові блокатори: можливе посилення пригнічення дихання.

Метоклопрамід, цизаприд, домперидон: кодеїн може антагонізувати вплив цизариду, метоклопраміду та домперидону на шлунково-кишкову діяльність.

Циметидин пригнічує метаболізм опіоїдних аналгетиків, що призводить до підвищення їх концентрації у плазмі крові.

Опіоїдні антагоністи (наприклад, бупренорфін, налоксон, налтрексон): застосування кодеїну у комбінації з опіоїдними антагоністами може прискорити розвиток синдрому відміни.

Налоксон антагонізує аналгетичну дію опіоїдних аналгетиків, а також їх пригнічувальний вплив на ЦНС та дихальну діяльність.

Налтрексон блокує терапевтичний ефект опіоїдів.

Ненаркотичні аналгетики: посилення аналгетичної дії.

Хлорамфенікол: можливе підвищення концентрації кодеїну у плазмі крові через інгібування його метаболізму.

Ципрофлоксацин: слід уникати премедикації опіоїдами, оскільки вони знижують концентрацію

ципрофлоксацину у плазмі крові.

Ритонавір: можливе підвищення рівня опіоїдних аналгетиків (зокрема кодеїну) у плазмі крові.

Вплив на інструментальні дослідження. Опіоїдні аналгетики впливають на результати лабораторних досліджень, у т. ч. на рівень білірубіну, на активність амілази, ліпази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у плазмі крові. Застосування опіоїдів може перешкоджати дослідженню евакуації вмісту шлунка, оскільки вони затримують випорожнення шлунка, а також гепатобіліарній візуалізації при застосуванні Technetium Tc 99m Disofenin, оскільки опіоїдна терапія може спричинити звуження сфінктера Одді та підвищення тиску у жовчовивідних шляхах.

Особливості застосування.

Мінімізувати потенційний ризик розвитку побічних реакцій можна шляхом застосування найнижчої ефективної дози лікарського засобу, необхідної для лікування, протягом найкоротшого періоду часу.

Пацієнти літнього віку мають підвищений ризик виникнення побічних реакцій при застосуванні НПЗЗ, особливо у вигляді шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, які можуть мати летальні наслідки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Через одночасне вживання алкоголю побічні реакції, пов’язані з застосуванням НПЗЗ, особливо з боку шлунково-кишкового тракту або ЦНС, можуть посилюватися.

Вплив на органи дихання

У пацієнтів з бронхіальною астмою або алергічними захворюваннями, або з такими захворюваннями в анамнезі може виникнути бронхоспазм.

Вплив на серцево-судинну та цереброваскулярну систему

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або серцевою недостатністю в анамнезі слід з обережністю починати лікування (необхідна консультація лікаря), оскільки при терапії ібупрофеном, як і іншими НПЗЗ, повідомляли про випадки затримки рідини, розвиток артеріальної гіпертензії та набряків.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування ібупрофену, особливо у високих дозах (2400 мг на добу) та при довготривалому лікуванні, може бути пов’язане з незначним підвищенням ризику артеріальних тромботичних ускладнень (таких як інфаркт міокарда або інсульт). У цілому дані епідеміологічних досліджень не вказують на те, що низькі дози ібупрофену (наприклад, ≤1200 мг на добу) пов’язані з підвищеним ризиком розвитку інфаркту міокарда.

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю (клас II–III за класифікацію NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями лікування ібупрофеном може призначати лікар тільки після ретельної оцінки клінічної картини. Не слід застосовувати високі дози (2400 мг на добу).

Пацієнтам з вираженими факторами ризику серцево-судинних ускладнень (такими як

артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) призначати тривале лікування НПЗЗ, особливо якщо потрібні високі дози ібупрофену (2400 мг на добу), слід лише *після ретельної* оцінки співвідношення *користь*/ризик.

Повідомляли про випадки синдрому Коуніса у пацієнтів, які приймали ібупрофен. Синдром Коуніса визначають як сукупність серцево-судинних симптомів, які виникають внаслідок алергічної реакції / реакції гіперчутливості, пов'язаної зі звуженням коронарних артерій, що потенційно може призвести до інфаркту міокарда.

Вплив на шлунково-кишковий тракт

НПЗЗ слід з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями шлунково-кишкового тракту в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки ці стани можуть загострюватися (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів, які одночасно отримують лікарські засоби, що можуть підвищити ризик гастротоксичності, виразки або кровотечі, такі як оральні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або антитромбоцитарні засоби (наприклад, ацетилсаліцилова кислота) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Існують повідомлення про випадки шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації, потенційно летальні, які виникали на будь-якому етапі лікування НПЗЗ незалежно від наявності попереджувальних симптомів або наявності тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту в анамнезі (включаючи виразковий коліт, хворобу Крона).

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації підвищується при збільшенні доз НПЗЗ, у разі наявності виразкової хвороби в анамнезі, особливо ускладненої кровотечею або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), та у пацієнтів літнього віку. Цим пацієнтам слід починати лікування з найнижчої дози. Слід розглянути доцільність комбінованої терапії протективними лікарськими засобами (наприклад, мізопростолом або інгібіторами протонної помпи) для таких пацієнтів, а також для пацієнтів, які потребують тривалого застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти або інших лікарських засобів, які можуть підвищувати ризик виникнення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.

Пацієнтам з наявністю шлунково-кишкової токсичності в анамнезі, особливо пацієнтам літнього віку, слід повідомляти про будь-які незвичайні симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (особливо про шлунково-кишкову кровотечу), зокрема на початку лікування.

У разі шлунково-кишкової кровотечі або виразки у пацієнтів, які отримують ібупрофен, лікування слід негайно припинити.

Вплив на печінку

Порушення функції печінки. Необхідно дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів із порушеннями функції печінки (див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції»).

Вплив на нирки

Можливе погіршення функції нирок та розвиток ниркової недостатності (див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції»).

Тривалий прийом НПЗЗ може призвести до дозозалежного зниження синтезу простагландинів

та провокувати розвиток ниркової недостатності. Високий ризик розвитку ниркової недостатності мають пацієнти з порушеннями функції нирок, серцевими порушеннями, порушеннями функції печінки, пацієнти, які приймають діуретики, і пацієнти літнього віку. У таких пацієнтів необхідно контролювати функцію нирок.

У дітей зі зневодненням існує ризик розвитку порушення функції нирок (див. розділи «Протипоказання», «Побічні реакції»).

Повідомляли про випадки розвитку гіпокаліємії у тяжкій формі та ниркового тубулярного ацидозу, пов'язані з тривалим прийомом ібупрофену у дозах, які перевищують рекомендовані. Цей ризик підвищується при застосуванні лікарського засобу, який містить комбінацію кодеїну та ібупрофену, оскільки у пацієнтів може розвинутися залежність від лікарського засобу через вміст кодеїну (див. розділи «Передозування», «Побічні реакції»). Симптоми включали зниження рівня свідомості та загальну слабкість. Якщо у пацієнта виявлено гіпокаліємію та метаболічний ацидоз нез'ясованої етіології, слід взяти до уваги вірогідний розвиток ниркового тубулярного ацидозу, індукованого ібупрофеном.

Вплив на шкіру та підшкірну клітковину

Тяжкі шкірні побічні реакції

Повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), пов'язані із застосуванням ібупрофену. ТШПР включають ексфоліативний дерматит, мультиформну еритему, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, індуковану лікарським засобом реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) та можуть загрожувати життю або призводити до летального наслідку (див. розділ «Побічні реакції»). Здебільшого ці реакції виникають протягом першого місяця лікування.

У разі виникнення ознак та симптомів, що вказують на ТШПР, застосування лікарського засобу Біфок® ІС слід негайно припинити і розглянути альтернативне лікування (у разі необхідності).

У виняткових випадках вітряна віспа може спричинити тяжкі інфекційні ускладнення з боку шкіри та м'яких тканин. На цей час не можна виключати вплив НПЗЗ на погіршення перебігу цих інфекцій, тому рекомендується уникати застосування ібупрофену у випадку вітряної віспи.

Маскування симптомів основних інфекцій

Ібупрофен може маскувати симптоми інфекційного захворювання, що може призвести до затримки початку відповідного лікування і тим самим ускладнити перебіг захворювання. Це спостерігали при бактеріальній позагоспітальній пневмонії та бактеріальних ускладненнях вітряної віспи. Якщо ібупрофен застосовують при підвищеній температурі тіла або для полегшення болю у разі інфекційного захворювання, рекомендується проводити моніторинг перебігу цього інфекційного захворювання. В умовах лікування поза медичним закладом пацієнт повинен звернутися до лікаря, якщо симптоми зберігаються або посилюються.

Системний червоний вовчак і змішані захворювання сполучної тканини

З обережністю слід застосовувати ібупрофен при системному червоному вовчаку та змішаних захворюваннях сполучної тканини через підвищений ризик виникнення асептичного менінгіту (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив на фертильність у жінок

Існують обмежені дані, що лікарські засоби, які пригнічують синтез циклооксигенази/простагландинів, можуть спричинити порушення жіночої фертильності через вплив на овуляцію. Цей вплив може бути усунено шляхом припинення застосування ібупрофену.

Тривале застосування ібупрофену (у добовій дозі 2400 мг при тривалості лікування понад 10 днів) не рекомендується жінкам, які намагаються завагітніти, через можливе порушення жіночої фертильності. Жінкам, які мають труднощі з настанням вагітності або проходять обстеження з причини безпліддя, цей лікарський засіб застосовувати не слід.

Порушення метаболізму порфірину

Слід дотримуватися обережності пацієнтам з вродженим розладом метаболізму порфірину (наприклад, гострою переміжною порфірією).

Алергічні реакції

Слід дотримуватися обережності пацієнтам, які мають алергічні реакції на інші речовини, оскільки у таких пацієнтів також існує підвищений ризик розвитку реакцій гіперчутливості при застосуванні ібупрофену.

Хірургічні втручання

Слід дотримуватися обережності у разі застосування ібупрофену безпосередньо після обширних хірургічних втручань.

Інші НПЗЗ

Слід уникати одночасного застосування ібупрофену з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, через підвищення ризику розвитку побічних реакцій (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування лікарського засобу Біфок® ІС у комбінації з іншими лікарськими засобами, які містять кодеїн, протипоказане.

Застосування кодеїну потребує регулярної оцінки лікарем співвідношення користь/ризик.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпотензією, гіпотиреозом, недостатністю надниркових залоз (наприклад, хворобою Аддісона), гострим абдомінальним синдромом (див. розділ «Протипоказання»), міастенією *gravis*, зі зниженою функцією печінки (через можливе виникнення коми) або нирок (див. розділ «Протипоказання»), судомами або виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»), пацієнтам у шоковому стані, пацієнтам, які нещодавно перенесли хірургічні втручання на органах шлунково-кишкового тракту (через можливе зниження моторики шлунково-кишкового тракту) або на сечовивідних шляхах (такі пацієнти більш схильні до затримки сечовипускання, спричиненої безпосередньо спазмом уретрального сфінктера та запором внаслідок застосування кодеїну), пацієнтам із наявністю в анамнезі зловживання лікарськими засобами. Кодеїн слід застосовувати з обережністю при феохромоцитомі (опіоїди можуть стимулювати вивільнення катехоламінів шляхом індукції вивільнення ендогенного гістаміну), пацієнтам літнього віку та ослабленим пацієнтам, оскільки вони можуть бути більш чутливими до пригнічувального впливу кодеїну на дихальну діяльність.

У пацієнтів літнього віку метаболізм та елімінація опіоїдних аналгетиків може відбуватися повільніше, ніж у дорослих пацієнтів молодшого віку, тому може бути доцільним зниження дози кодеїну. Слід зменшити дозу лікарського засобу пацієнтам з гіпертрофією передміхурової залози, запальними захворюваннями кишечнику (кодеїн знижує перистальтику, підвищує тонус та сегментацію кишечнику та може підвищувати тиск у товстій кишці) (див. розділ «Протипоказання»), стриктурою уретри, пацієнтам літнього віку із порушеннями функції печінки та/або нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування петидину і, можливо, інших опіоїдних аналгетиків пацієнтам, які приймають інгібітори МАО, може бути пов’язане з дуже тяжкими реакціями, іноді з летальним наслідком. Якщо застосування кодеїну пацієнтам, які приймають інгібітори МАО, є життєво необхідним, слід припинити застосування інгібіторів МАО за 2 тижні до початку лікування кодеїном (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У період застосування лікарського засобу слід утримуватися від прийому алкоголю.

Порушення дихання, пов’язані зі сном

Опіоїди можуть спричиняти порушення дихання, пов’язані зі сном, включаючи центральне апное уві сні, та гіпоксемію під час сну. Ризик розвитку центрального апное уві сні є дозозалежним. Слід розглянути необхідність зниження загальної дози опіоїдів для пацієнтів з центральною формою апное уві сні.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів

Кодеїн може спричинити дисфункцію і спазм сфінктера Одді, таким чином збільшуючи ризик порушень з боку жовчовивідних шляхів і розвитку панкреатиту. Тому лікарські засоби, які містять комбінацію кодеїну та ібупрофену, слід з обережністю призначати пацієнтам з панкреатитом та захворюваннями жовчовивідних шляхів.

Толерантність та розлад, пов’язаний із вживанням опіоїдів (зловживання та залежність)

При повторюваному прийомі опіоїдів, таких як кодеїн, можуть розвинутися толерантність, фізична й психологічна залежність та розлад, пов’язаний із вживанням опіоїдів (РВО). Повторюваний прийом лікарського засобу Біфок® ІС може призвести до розвитку РВО. Ризик розвитку РВО підвищується зі збільшенням дози опіоїдів та тривалості лікування. Зловживання або навмисне неправильне застосування лікарського засобу Біфок® ІС може призвести до передозування та/або летального наслідку.

При застосуванні лікарського засобу, який містить комбінацію кодеїну та ібупрофену, особливо при його тривалому прийомі у дозах, які перевищують рекомендовані, повідомляли про серйозні клінічні наслідки, включаючи летальні випадки, пов’язані зі зловживанням лікарським засобом та розвитком залежності від нього. А саме, повідомляли про випадки перфорацій шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкових кровотеч, анемії у тяжкій формі, ниркової недостатності, ниркового тубулярного ацидозу, гіпокаліємії у тяжкій формі, які були пов’язані із прийомом ібупрофену у складі комбінованого лікарського засобу.

Ризик розвитку РВО підвищений у пацієнтів із наявністю в особистому або сімейному анамнезі (батьків або братів і сестер) розладів, пов’язаних із вживанням психоактивних речовин (включаючи розлади, пов’язані із вживанням алкоголю), у пацієнтів, які вживають тютюнові вироби, та у пацієнтів з іншими психічними розладами в анамнезі (наприклад, великий

депресивний розлад, тривожний розлад та розлади особистості).

Перед початком і під час лікування препаратом Біфок® ІС необхідно обговорити з пацієнтом цілі лікування та план припинення лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), також слід проінформувати пацієнтів про ризики та ознаки РВО та про серйозні клінічні наслідки. Слід рекомендувати пацієнтам звернутися до лікаря у разі появи таких ознак. Після припинення прийому лікарського засобу можуть виникнути симптоми відміни, такі як неспокій та дратівливість.

Пацієнти повинні перебувати під належним наглядом для виявлення ознак наркозалежної поведінки (наприклад, передчасне звернення пацієнта до лікаря щодо отримання повторного рецепта на лікарський засіб). Цей нагляд включає перегляд супутнього лікування опіоїдами і психоактивними лікарськими засобами (наприклад, бензодіазепінами). Пацієнтів з ознаками та симптомами РВО слід направити на консультацію до нарколога.

Припинення лікування слід проводити поступово у пацієнтів, які можуть мати фізичну залежність, щоб уникнути прискорення розвитку симптомів синдрому відміни.

Метаболізм з участю CYP2D6

Кодеїн перетворюється на його активний метаболіт – морфін – у печінці з участю ферменту CYP2D6. Якщо пацієнт має дефіцит цього ферменту або якщо у пацієнта CYP2D6 повністю відсутній, адекватний знеболювальний ефект не буде отриманий. За оцінками до 7 % кавказького населення можуть мати дефіцит CYP2D6. Однак, в екстенсивних або ультрашвидких метаболізаторів з участю CYP2D6 існує підвищений ризик розвитку побічних ефектів – симптомів опіоїдної токсичності – навіть при застосуванні звичайних доз. У таких пацієнтів перетворення кодеїну у морфін швидко призводить до встановлення більш високого рівня морфіну у сироватці крові, ніж очікувалося.

Загальні симптоми опіоїдної токсичності: сплутаність свідомості, сонливість, поверхневе дихання, звужені зіниці, нудота, блювання, запор, відсутність апетиту. У тяжких випадках можливі симптоми циркуляторної та дихальної депресії, які можуть бути небезпечними і, дуже рідко, летальними.

Дані про поширеність ультрашвидких метаболізаторів з участю CYP2D6 у різних популяціях наведені нижче:

Популяція	Поширеність, %
Африканці/ефіопи	29
Афроамериканці	3,4–6,5
Монголоїди	1,2–2
Кавказці	3,6–6,5
Греки	6
Угорці	1,9
Північні європейці	1–2

Післяопераційне застосування дітям

В опублікованій літературі є повідомлення про те, що застосування кодеїну дітям після

тонзилектомії та/або аденоїдектомії задля запобігання виникнення обструктивного апное під час сну зрідка призводило до життєво небезпечних побічних явищ, у т. ч. з летальним наслідком (див. розділ «Протипоказання»). Усі діти отримували дози кодеїну у відповідному діапазоні доз; однак є свідчення того, що ці діти були або ультрашвидкими, або екстенсивними метаболізаторами кодеїну.

Діти зі скомпрометованою дихальною функцією

Застосування кодеїну протипоказано дітям, у яких дихальна функція може бути скомпрометована нервово-м'язовими порушеннями, тяжкими серцевими або респіраторними захворюваннями, інфекціями верхніх дихальних шляхів або легенів, мультитравмами або обширними хірургічними втручаннями. Ці фактори можуть посилити симптоми токсичності морфіну.

Опіоїдні аналгетики знижують слиновиділення, що може спричинити розвиток карієсу та кандидамікозу слизової оболонки ротової порожнини.

НПЗЗ можуть маскувати симптоми пропасниці.

Не слід застосовувати лікарський засіб протягом більше 3-х діб без консультації з лікарем.

Гіпералгезія

Як у разі застосування інших опіоїдів, коли підвищення дози кодеїну не забезпечує достатнього контролю над болем, слід врахувати можливість розвитку індукованої опіоїдами гіпералгезії. У такому разі необхідно або знизити дозу кодеїну, або переглянути лікування.

При довготривалому застосуванні знеболювальних засобів у високих дозах може виникнути головний біль, який не можна лікувати шляхом підвищення дози лікарського засобу.

Тривале застосування лікарського засобу для лікування головного болю може призвести до його посилення.

Тривале та безконтрольне застосування знеболювальних засобів, особливо поєднання різних знеболювальних діючих речовин, може призводити до хронічного ураження нирок із ризиком виникнення ниркової недостатності (аналгетична нефропатія).

У разі тривалого застосування лікарського засобу необхідно регулярно перевіряти показники функції печінки, нирок, а також морфологічний склад крові.

Не перевищувати зазначені дози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності

Застосування лікарського засобу у період вагітності протипоказане.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. У тварин застосування інгібіторів синтезу простагландинів призводило до збільшення випадків перед- та післяімплантаційних викиднів та летальності ембріонів/плодів. Крім того, повідомляли про підвищену частоту різних вад розвитку, включаючи вади з боку серцево-судинної системи, у тварин, які отримували інгібітори синтезу простагландинів у період органогенезу. Дані епідеміологічних досліджень вказують на підвищення ризику викидня, розвитку вроджених вад серця та гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних вад збільшувався з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що ризик підвищується зі збільшенням дози та тривалості терапії. Застосування лікарських засобів, які пригнічують синтез простагландинів, з 20-го тижня вагітності може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Цей патологічний стан може розвинутися невдовзі після початку лікування, він зазвичай має оборотний характер та зникає після припинення застосування лікарського засобу. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки у плода після внутрішньоутробного впливу інгібіторів синтезу простагландинів у II триместрі вагітності, яке в більшості випадків зникало після припинення лікування.

Застосування будь-якого інгібітора синтезу простагландинів у III триместрі вагітності може спричинити

у плода:

– розвиток серцево-легеневої токсичності (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки та легенева гіпертензія);

– дисфункцію нирок (див. вище);

у матері та новонародженого, а також наприкінці вагітності:

– збільшення часу кровотечі, антиагрегантний ефект, який може спостерігатися навіть при застосуванні лікарського засобу у низьких дозах;

– пригнічення скоротливої активності матки, що призводить до затримки розвитку пологової діяльності або до затяжних пологів.

Повідомляли про можливий зв’язок між виникненням у немовлят вад дихальної системи та серця і застосуванням кодеїну протягом I триместру вагітності. Регулярне застосування кодеїну у період вагітності може спричинити розвиток фізичної залежності у плода, що призводить до симптомів абстиненції у новонародженого. Застосування кодеїну під час пологів може пригнічувати дихання у новонародженого. Застосування опіоїдних аналгетиків може призвести до шлункового стазу під час пологів, підвищення ризику аспіраційної пневмонії у матері.

Період годування груддю

Застосування лікарського засобу у період годування груддю протипоказане.

У деяких дослідженнях ібупрофен було виявлено у грудному молоці у дуже низькій концентрації, тому малоймовірно, що він може негативно вплинути на немовля, яке годують груддю.

При застосуванні у звичайних терапевтичних дозах кодеїн і його активний метаболіт можуть

бути присутніми у грудному молоці у дуже низьких концентраціях, що навряд чи може чинити негативний вплив на немовля. Однак, якщо пацієнтка має надшвидкий метаболізм з участю CYP2D6, у грудному молоці можуть встановлюватися більш високі рівні морфіну, у дуже рідкісних випадках це може спричинити потенційно летальні симптоми опіоїдної токсичності у немовляти.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування препаратом слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами через можливість виникнення таких ефектів як запаморочення, сонливість, седація, дезорієнтація, сплутаність свідомості; рідко можливі галюцинації, нечіткий зір або двоїння в очах, ортостатична гіпотензія або судоми. Ефекти алкоголю посилюються опіоїдними аналгетиками.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального прийому. Таблетки необхідно запивати водою.

Дорослі та діти віком від 12 років

Рекомендована доза лікарського засобу становить 1–2 таблетки кожні 4–6 годин.

Діти віком до 12 років

Застосування протипоказане (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Діти»).

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку коригувати дозу непотрібно, крім пацієнтів, які мають порушення функції нирок або печінки; у цьому випадку необхідний індивідуальний підбір дози.

Не застосовувати більше 6 таблеток протягом 24 годин. *Мінімальний інтервал часу між* прийомами препарату – 4 години. Максимальна добова доза ібупрофену становить 1200 мг (еквівалентно 6 таблеткам лікарського засобу).

Тільки для короткотривалого застосування. Лікарський засіб слід застосовувати у мінімальній ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для полегшення симптомів (див. розділ «Особливості застосування»), але тривалість лікування не повинна перевищувати 3-х діб. У разі необхідності застосування лікарського засобу протягом більше 3-х діб або якщо симптоми не зникають або погіршуються, слід звернутися до лікаря.

Цілі лікування та план його припинення

Перед початком лікування препаратом Біфок® ІС потрібно узгодити з пацієнтом стратегію лікування, зокрема тривалість лікування, цілі терапії та план припинення лікування, відповідно до протоколу лікування болю. Під час терапії лікарю слід постійно контролювати стан пацієнта,

щоб оцінювати потребу у продовженні лікування, коригувати дозу у разі необхідності, а також для прийняття рішення про припинення лікування. Якщо пацієнт більше не потребує терапії кодеїном, може бути доцільним поступове зниження дози, щоб запобігти виникненню симптомів відміни. Якщо біль адекватно не контролюється, слід враховувати можливість розвитку гіпералгезії, толерантності та прогресування основного захворювання (див. розділ «Особливості застосування»).

Тривалість лікування

Лікарський засіб не слід застосовувати довше, ніж це потрібно.

Діти.

Застосування лікарського засобу дітям віком до 12 років протипоказане, оскільки існує ризик розвитку серйозних і небезпечних для життя побічних реакцій через варіабельний та непередбачуваний шлях перетворення кодеїну у морфін у пацієнтів цієї вікової групи (див. розділ «Протипоказання»).

Кодеїн не застосовувати дітям віком від 12 до 18 років, яким проводять тонзилектомію та/або аденоїдектомію задля запобігання виникнення обструктивного апное під час сну, через ризик розвитку серйозних і небезпечних для життя побічних реакцій (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Кодеїн не застосовувати дітям віком від 12 до 18 років зі скомпрометованою дихальною функцією через ризик розвитку серйозних і небезпечних для життя побічних реакцій (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Кодеїн не застосовувати дітям віком від 12 до 18 років, які мають надшвидкий метаболізм з участю CYP2D6 (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Передозування.

Передозування посилюється при одночасному прийомі алкоголю та психотропних засобів. Застосування лікарського засобу у дозі, яка перевищує рекомендовану, або застосування лікарського засобу протягом тривалого часу може призвести до фізичної або психологічної залежності та до виникнення стану неспокою і дратівливості після припинення лікування.

Симптоми передозування ібупрофену. Застосування ібупрофену дітям у дозі понад 400 мг/кг може спричинити появу симптомів передозування. У дорослих ефект «доза – реакція» менш виражений. Період напіввиведення при передозуванні становить 1,5–3 години.

У більшості пацієнтів застосування клінічно значущої кількості НПЗЗ спричиняло лише нудоту, блювання, біль в епігастральній ділянці або рідше – діарею. Також можуть виникати шум у вухах, головний біль, запаморочення та шлунково-кишкова кровотеча. При більш тяжкому отруєнні спостерігаються токсичні ураження ЦНС, які проявляються у вигляді сонливості, ністагму, порушення зору, іноді у вигляді психоемоційного збудження та дезорієнтації або коми. Інколи у пацієнтів розвиваються судоми. При тяжкому отруєнні можуть виникати гіперкаліємія з порушенням серцевого ритму, метаболічний ацидоз та пролонгація протромбінового часу / збільшення значення міжнародного нормалізованого відношення

(МНВ), імовірно, через вплив на фактори згортання крові, що циркулюють у кров'яному руслі. Може виникнути гостра ниркова недостатність, ураження печінки, артеріальна гіпотензія, підвищення температури тіла, дихальна недостатність та ціаноз. Тривале застосування ібупрофену у дозах, які перевищують рекомендовані, може призвести до розвитку гіпокаліємії у тяжкій формі та ниркового тубулярного ацидозу. Симптоми можуть включати пригнічення свідомості та загальну слабкість (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»). У хворих на бронхіальну астму можливе загострення перебігу астми. Після тривалого лікування спорадично можуть спостерігатися гемолітична анемія, гранулоцитопенія та тромбоцитопенія.

Лікування. У випадках передозування ібупрофену немає антидоту і специфічного лікування. Лікування повинно бути симптоматичним і підтримуючим, а також включати забезпечення прохідності дихальних шляхів та моніторинг життєво важливих функцій з вимірюванням артеріального тиску, виконанням ЕКГ, а також інтерпретації симптомів, що вказують на можливу шлунково-кишкову кровотечу, появу метаболічного ацидозу та порушень з боку ЦНС. Рекомендовано пероральне застосування активованого вугілля або промивання шлунка протягом 1 години після застосування потенційно токсичної дози ібупрофену. Якщо ібупрофен вже абсорбувався у шлунково-кишковому тракті, можна вводити лужні речовини для пришвидшення виведення кислотного ібупрофену з сечею. При частих або тривалих судомах слід вводити внутрішньовенно діазепам або лоразепам. У разі бронхіальної астми слід застосовувати бронходилататори.

Симптоми передозування кодеїну. Тяжка депресія ЦНС, зокрема пригнічення дихання, може розвинутися у разі супутнього застосування інших засобів із седативною дією (у т. ч. алкоголю) або значного перевищення дози. Клінічною тріадою передозування опіоїдів вважається кома, точкові зіниці та респіраторна депресія (може спричинити ціаноз) з наступним розширенням зіниць при розвитку гіпоксії. Інші симптоми передозування опіоїдів: сухість у роті, нудота, блювання, почервоніння обличчя, нервозність або стан неспокою, седація або психоемоційне збудження, галюцинації, сплутаність свідомості, втрата свідомості, судоми (особливо у дітей), тяжке запаморочення, виражена сонливість, артеріальна гіпотензія та тахікардія (можливі, але малоймовірні), брадикардія, недостатність кровообігу, сповільнене або утруднене дихання, виражена слабкість, гіпотермія, підвищена пітливість. Можливе виникнення задишки, апное, колапсу, затримки сечовиділення; рідко – набряк легень; можуть спостерігатися ознаки вивільнення гістаміну. При передозуванні опіоїдів повідомляли про випадки розвитку рабдоміолізу, який прогресував до ниркової недостатності.

Лікування: загальні симптоматичні та підтримувальні заходи, включаючи заходи для підтримки дихального центру та моніторинг вітальних показників до стабілізації стану. Рекомендовано промивання шлунка. Прийом активованого вугілля є доцільним, якщо минуло не більше 1 години з моменту прийому кодеїну дорослим у дозі, що перевищує 350 мг, дитиною – у дозі, що перевищує 5 мг/кг маси тіла. При виникненні тяжкої депресії ЦНС слід застосувати засоби штучної підтримки дихання, кисень та парентерально ввести налоксон. Налоксон є конкуруючим антагоністом та має короткий період напіввиведення, таким чином може бути необхідним повторне застосування високих доз для пацієнтів із тяжким отруєнням. Слід спостерігати за станом пацієнта протягом щонайменше 4 годин після введення налоксону або 8 годин у випадках застосування препарату налоксону з пролонгованою дією. Слід контролювати рівень електролітів.

Побічні реакції.

Тривале застосування лікарського засобу для лікування головного болю може призводити до його посилення.

Побічні реакції, пов’язані з застосуванням ібупрофену, які включено до нижченаведеного переліку побічних реакцій, є побічними реакціями, що спостерігалися при короткотривалому лікуванні ібупрофеном у дозах, які не перевищували 1200 мг на добу. При довготривалому застосуванні ібупрофену для лікування хронічних захворювань можуть виникати додаткові побічні реакції.

При застосуванні ібупрофену найчастіше спостерігалися побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Побічні реакції мають дозозалежний характер, зокрема, ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі залежить від застосовуваних доз та тривалості лікування.

Побічні реакції, пов’язані з застосуванням ібупрофену та кодеїну, класифіковано за системами органів та частотою. Частота визначається наступним чином: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 – <1/10), нечасто (≥1/1000 – <1/100), рідко (≥1/10000 – <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (неможливо оцінити частоту за наявними даними).

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості[1], які включають: нечасто – кропив’янку, свербіж, дуже рідко – тяжкі реакції гіперчутливості, симптоми яких можуть включати набряк обличчя, язика та гортані, задишку, тахікардію, артеріальну гіпотензію (анафілаксія, ангіоневротичний набряк або тяжкий шок); макулопапульозний висип розглядається як симптом синдрому гіперчутливості, пов’язаний з пероральним застосуванням кодеїну; пропасниця, спленомегалія, лімфаденопатія.

З боку психіки: частота невідома – депресія, галюцинації, сплутаність свідомості, залежність, емоційна лабільність, стан неспокою, кошмарні сновидіння; почуття тривоги, нервозність, дратівливість, ейфорія, дисфорія, розвиток толерантності.

З боку нервової системи: нечасто – головний біль, дуже рідко – асептичний менінгіт[2]; частота невідома – запаморочення, сонливість, судоми, підвищення внутрішньочерепного тиску, дискінезія; безсоння, психомоторне збудження, парестезія.

З боку органу зору: частота невідома – нечіткість зору, двоїння в очах; порушення зору, неврит зорового нерва, токсичне ураження зорового нерва, скотома, сухість та подразнення очей, набряк кон’юнктиви та повік алергічного ґенезу, звуження зіниць, світлочутливість.

З боку органу слуху та лабіринту: частота невідома – вертиго; зниження слуху, дзвін або шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи: частота невідома – серцева недостатність, набряки, брадикардія, пальпітація[3], артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотензія[3], синдром Коуніса; артеріальний тромбоз (інфаркт міокарда або інсульт), артеріальна гіпотензія (при застосуванні високих доз), тахікардія, васкуліт, гіперемія шкіри обличчя.

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже рідко – гемопоетичні порушення[4] (у т. ч. анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз).

З боку дихальних шляхів та органів середостіння: частота невідома – реактивність дихальних шляхів (включаючи бронхіальну астму, бронхоспазм або задишку), пригнічення дихання, пригнічення кашлю; алергічний риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – біль у животі, нудота, диспепсія, рідко – діарея, метеоризм, запор, блювання, дуже рідко – виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкова перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, мелена, блювання кров'ю, які можуть у деяких випадках призвести до летального наслідку (особливо у пацієнтів літнього віку), виразковий стоматит, гастрит, загострення коліту і хвороби Крона (див. розділ «Протипоказання»), частота невідома – сухість слизової оболонки ротової порожнини, панкреатит; езофагіт, спазми шлунка, печія, дуоденіт, формування кишкових діафрагмоподібних стриктур.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – порушення функції печінки, частота невідома – печінкова коліка, дисфункція сфінктера Одді; гепатит, жовтяниця, особливо при довготривалому застосуванні; спазм жовчовивідних шляхів, який може бути пов'язаний зі зміною рівнів печінкових ферментів.

Порушення метаболізму та харчової поведінки: частота невідома – зниження апетиту, гіпокаліємія[5].

З боку ендокринної системи: гіперглікемія.

З боку сечовидільної системи: дуже рідко – гостра ниркова недостатність, включаючи папілярний некроз[6], частота невідома – уретральна коліка, дизурія, нирковий тубулярний ацидоз[5]; нефротоксичність (включаючи інтерстиціальний нефрит та нефротичний синдром), алергічний нефрит, гломерулонефрит, цистит, олігурія, поліурія, гематурія, гіпернатріємія, утруднене сечовипускання, затримка сечі.

З боку репродуктивної системи: зменшення лібідо та потенції, статева дисфункція, еректильна дисфункція.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – різні шкірні висипи, дуже рідко – тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи ексфоліативний дерматит, мультиформну еритему, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, частота невідома – почервоніння обличчя, індукована лікарським засобом реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП); алопеція, фоточутливість.

З боку кістково-м'язової системи: частота невідома – ригідність м'язів; неконтрольовані м'язові рухи.

Загальні порушення: частота невідома – гіпотермія, підвищене потовиділення, дратівливість, підвищена втомлюваність, відчуття нездужання.

Лабораторні дослідження: дуже рідко – зниження рівня гемоглобіну.

Опис окремих побічних реакцій

[1] До реакцій гіперчутливості можуть належати: (а) неспецифічні алергічні реакції та анафілаксія, (б) реактивність дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму, загострення бронхіальної астми, бронхоспазм та задишку або (в) різні форми шкірних реакцій, включаючи свербіж, кропив'янку, пурпуру, ангіоневротичний набряк та рідше – ексфоліативні та бульозні дерматози (включаючи токсичний епідермальний некроліз, мультиформну еритему).

[2] Дуже рідко повідомляли про поодинокі випадки. Механізм патогенезу НПЗЗ-індукованого асептичного менінгіту повністю не з'ясований. Проте наявні дані щодо асептичного менінгіту,

пов’язаного із застосуванням НПЗЗ, вказують на реакцію гіперчутливості (через часовий зв’язок із застосуванням лікарського засобу та зникнення симптомів після відміни лікарського засобу). Під час лікування ібупрофеном у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями (такими як системний червоний вовчак, змішане захворювання сполучної тканини) зареєстровано поодинокі випадки виникнення симптомів асептичного менінгіту (таких як ригідність потиличних м’язів, головний біль, нудота, блювання, пропасниця або дезорієнтація) (див. розділ «Особливості застосування»).

[3] Випадки побічних реакцій пов’язані з застосуванням НПЗЗ. Клінічні дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування ібупрофену, особливо у високих дозах (2400 мг на добу) та при довготривалому лікуванні, може бути пов’язане з незначним підвищенням ризику артеріальних тромботичних ускладнень (таких як інфаркт міокарда або інсульт) (див. розділ «Особливості застосування»).

[4] Першими ознаками гемопоетичних порушень є пропасниця, біль у горлі, поверхневі виразки у ротовій порожнині, грипоподібні симптоми, тяжка форма виснаження, кровотечі та гематоми невідомої етіології.

[5] Про нирковий тубулярний ацидоз та гіпокаліємію повідомляли у післяреєстраційний період, у більшості випадків – після тривалого прийому ібупрофену у складі комбінованого лікарського засобу у дозах, які перевищують рекомендовані, через залежність від кодеїнового компонента лікарського засобу.

[6] Особливо при довготривалому застосуванні; пов’язана з підвищенням рівня сечовини у сироватці крові та появою набряків.

Медикаментозна залежність

Повторюваний прийом лікарського засобу Біфок® ІС може призвести до розвитку медикаментозної залежності, навіть при застосуванні у терапевтичних дозах. Ризик розвитку медикаментозної залежності варіює залежно від індивідуальних факторів ризику пацієнта, застосовуваних доз та тривалості лікування опіоїдами (див. розділ «Особливості застосування»).

При довготривалому застосуванні кодеїну, як правило, розвиваються толерантність і деякі з найбільш поширених побічних ефектів – сонливість, нудота, блювання, сплутаність свідомості. Слід пам’ятати, що толерантність знижується швидко після припинення прийому кодеїну, тому повторне застосування раніше припустимої дози може виявитися летальним.

Синдром відміни

Раптове припинення лікування кодеїном може спричинити синдром відміни. Можливі симптоми: тремор, безсоння, стан неспокою, дратівливість, почуття тривоги, депресія, відсутність апетиту, нудота, блювання, діарея, підвищене потовиділення, сльозотеча, ринорея, чхання, позіхання, пілоерекція, мідріаз, слабкість, гарячка, м’язові судоми, дегідратація, підвищення частоти серцевих скорочень, частоти дихання та артеріального тиску.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.