

Состав

действующие вещества: ибупрофен, кодеин фосфат гемигидрат;

1 таблетка содержит ибупрофена 200 мг (0,2 г), кодеина фосфата гемигидрата (в пересчете на основу кодеина моногидрат) 10 мг (0,01 г);

другие составляющие: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, крахмалгликолят натрия (тип А), гипромелоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, кальция стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской; на одной поверхности таблетки нанесен товарный знак предприятия, на второй поверхности таблетки – риска.

Фармакотерапевтическая группа

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Производные пропионовой кислоты. Ибупрофен, комбинации. Код АТХ М01А Е51.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Ибупрофен – нестероидное противовоспалительное средство, производное пропионовой кислоты, оказывающее анальгезивное, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Механизм действия состоит в ингибировании синтеза простагландинов – медиаторов боли, воспаления и гипертермической реакции. Кроме того, ибупрофен обратнo угнетает агрегацию тромбоцитов.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что ибупрофен может конкурентно ингибировать эффект низкой дозы ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов при одновременном применении этих лекарственных средств. Некоторые исследования фармакодинамики показывают, что при применении разовых доз ибупрофена по 400 мг в пределах 8 часов до или в пределах 30 минут после применения ацетилсалициловой кислоты немедленного высвобождения (81 мг) наблюдалось снижение влияния аспирина

(ацетилсалициловой кислоты) на образование тромбоцитов. Хотя существует неопределенность в отношении экстраполяции этих данных на клиническую ситуацию, нельзя исключить вероятность, что регулярное длительное применение ибупрофена может уменьшить кардиопротекторный эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты. При несистематическом применении ибупрофена такой клинически значимый эффект считается маловероятным.

Кодеин – опиоидное анальгезирующее средство, эффекты которого подобны эффектам морфина, однако со значительно более слабым анальгетическим действием и более мягким седативным эффектом. Кодеин является слабым анальгетиком центрального действия. Кодеин оказывает свое действие, взаимодействуя с μ -опиоидными рецепторами, хотя он имеет с ними низкое родство, обезболивающий эффект кодеина обусловлен его превращением в морфин. Комбинация анальгетика центрального действия с анальгетиком периферического действия, обладающего хорошей переносимостью, обеспечивает оптимальный уровень обезболивания с пониженным риском развития побочных реакций. Показано, что кодеин, особенно в сочетании с другими анальгетиками, такими как парацетамол, эффективен в лечении острой ноцицептивной боли. В невысоких дозах не приводит к угнетению дыхательного центра.

Фармакокинетика.

Ибупрофен после приема внутрь быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в сыворотке крови определяется через 45 минут после применения (при приеме натощак), при применении во время еды – через 1–2 часа после приема. Ибупрофен метаболизируется в печени, выводится почками (90%) в неизменном состоянии и в виде метаболитов, а также с желчью. Период полувыведения – почти 1,8 часа, у пациентов с заболеваниями печени и почек – 1,8–3,5 часа. Ибупрофен активно (99%) связывается с белками плазмы, медленно проникает в синовиальные полости, где его концентрация может оставаться высокой, в то время как концентрация в плазме крови снижается. У пациентов пожилого возраста не наблюдается существенных отличий в фармакокинетическом профиле.

Кодеин и его соли быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте. При применении внутрь максимальная концентрация кодеина в плазме крови достигается в течение 1 часа. Кодеин благодаря своей липофильности быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, накапливается в жировой ткани и в меньшей степени – в тканях с высоким уровнем перфузии (легках, печени, почках и селезенке). Период полувыведения из плазмы крови составляет 3–4 часа. Соотношение силы анальгетического эффекта при пероральном

применении/внутримышечном введении составляет примерно 1:1,5. Метаболизируется О- и N-деметилированием в печени с образованием морфина и норкодеина, обладающих собственной анальгетической активностью. Кодеин и его метаболиты экскретируются почками преимущественно в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Большинство продуктов экскреции выводится с мочой в течение 6 часов и до 86% выводится из организма в течение 24 часов. Около 70% дозы выводится в виде свободного кодеина, 10% в виде свободного и конъюгированного морфина и еще 10% в виде свободного или конъюгированного норкодеина. В фекалиях обнаруживаются только следы продуктов экскреции.

Показания

Для кратковременного лечения острой, умеренной боли, которая не купируется другими анальгетиками, такими как парацетамол, ибупрофен или ацетилсалициловая кислота (в том числе головная боль, мигрень, периодическая боль, зубная боль, невралгия, ревматическая и мышечная боль, боль в спине).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ибупрофену, кодеину или другим опиоидным анальгетикам, или к любому из компонентов лекарственного средства.

Реакции гиперчувствительности (в т. ч. бронхоспазм, бронхиальная астма, ринит, ангионевротический отек или крапивница), наблюдавшиеся ранее после применения ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты (аспирина) или других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки/кровотечение в активной форме или рецидивы в анамнезе (два и более выраженных эпизода подтвержденной язвенной болезни или кровотечения).

Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, в т. ч. язвенный колит, пептическая язва, болезнь Крона.

Желудочно-кишечное кровотечение или перфорация стенки желудочно-кишечного тракта в анамнезе связано с применением НПВС.

Цереброваскулярные или другие активные формы кровотечения.

Нарушение кроветворения непонятной этиологии. Геморрагический диатез или другие нарушения свертывания крови.

Тяжелая сердечная недостаточность [класс IV по классификации NYHA (Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов)] (см. раздел «Особенности применения»).

Респираторная депрессия, обструктивные заболевания дыхательных путей, бронхиальная астма (не следует применять опиоиды во время астматического приступа).

Черепно-мозговые травмы или состояния, сопровождающиеся повышенным внутричерепным давлением (в дополнение к риску респираторной депрессии и повышению внутричерепного давления кодеин может оказывать влияние на зрачковую реакцию и другие жизненно важные показатели при оценке неврологического статуса).

Состояния, при которых ингибирование перистальтики следует избегать или при которых развивается вздутие живота.

Риск паралитической непроходимости кишечника, хронические запоры.

Активное воспалительное заболевание кишечника.

Тяжелая печеночная недостаточность.

Тяжелая почечная недостаточность.

Тяжелая дегидратация, вызванная рвотой, диареей или недостаточным употреблением жидкости.

Состояние алкогольного опьянения.

Одновременное применение с другими НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) и в течение 2 нед после прекращения применения ингибиторов МАО.

Применение лекарственного средства противопоказано следующим группам пациентов:

- детям до 12 лет;
- детям в возрасте от 12 до 18 лет, которым проводят тонзиллэктомию и/или аденоидэктомию во избежание возникновения обструктивного апноэ во время сна;
- детям от 12 до 18 лет со скомпрометированной дыхательной функцией;
- женщинам в период беременности или кормления грудью;
- пациентам всех возрастов, имеющих сверхбыстрый метаболизм с участием CYP2D6.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия, связанные с ибупрофеном

Ибупрофен, как и другие НПВС, не следует применять в комбинации со следующими лекарственными средствами:

ацетилсалициловая кислота (аспирин), поскольку это может увеличить риск возникновения побочных реакций, кроме случаев, когда врач назначил низкие дозы аспирина (не выше 75 мг/сут) (см. разделы «Фармакологические свойства», «Особенности применения»);

другие НПВС, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2: следует избегать одновременного применения двух или более НПВС, поскольку это может повысить риск побочных эффектов (см. раздел «Особенности применения»).

Ибупрофен следует применять с осторожностью в комбинации со следующими лекарственными средствами:

кортикостероиды: может повышаться риск образования язв и кровотечений в желудочно-кишечном тракте (см. раздел «Особенности применения»);

антигипертензивные средства (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы β -адренорецепторов) и диуретики: НПВС могут снижать терапевтический эффект этих лекарственных средств.

У некоторых пациентов со скомпрометированной функцией почек (например, у пациентов с обезвоживанием или у пациентов пожилого возраста со скомпрометированной функцией почек) одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или блокаторов β -адренорецепторов и лекарственных средств, функции почек, включая возможную ОПН, что обычно имеет обратный характер. Поэтому такие комбинации следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. При необходимости длительного лечения следует провести адекватную гидратацию пациента и рассмотреть вопрос о проведении мониторинга функции почек в начале комбинированного лечения, а также с определенной периодичностью. Диуретики могут повышать риск нефротоксического воздействия НПВС. Одновременное применение калийсберегающих диуретиков с ибупрофеном может привести к гиперкалиемии (рекомендуется мониторинг уровня калия в плазме крови).

пробенецид и сульфинпразон: могут задерживать выведение ибупрофена;

;антикоагулянты: НПВС могут усилить терапевтический эффект таких антикоагулянтов как варфарин (см. раздел «Особенности применения»);

антитромбоцитарные средства и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: может повышаться риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения;

сердечные гликозиды: НПВС могут усиливать нарушения сердечной функции, снижать функцию клубочковой фильтрации почек и повышать уровень

гликозидов в плазме крови;

препараты лития, фенитоин: существуют доказательства потенциального повышения уровней лития и фенитоина в плазме крови при одновременном применении с ибупрофеном.

При правильном применении контроль концентрации лития или фенитоина в плазме крови обычно не требуется.

метотрексат: существует вероятность повышения уровня метотрексата в плазме крови;

циклоспорин, такролимус: возможно повышение риска нефротоксичности;

мифепристон: НПВС не следует применять раньше, чем через 8–12 суток после применения мифепристона, поскольку они могут снизить его эффективность;

зидовудин: известно о повышенном риске гематологической токсичности при совместном применении зидовудина и НПВС.

Существуют доказательства повышения риска развития гемартроза и гематомы у ВИЧ-инфицированных пациентов, страдающих гемофилией, в случае сопутствующего лечения зидовудином и ибупрофеном.

антибиотики группы хинолонов: по данным исследований с участием животных применение НПВС может повышать риск развития судорог, связанный с применением антибиотиков группы хинолонов, следовательно, пациенты, принимающие НПВС в комбинации с хинолонами, могут иметь повышенный риск развития судорог;

пероральные гипогликемические средства: возможно ингибирование метаболизма препаратов сульфонилмочевины; увеличение периода полувыведения; существует повышенный риск развития гипогликемии; необходим контроль уровня глюкозы в крови;

Ингибиторы цитохрома CYP2C9, такие как вориконазол или флуконазол: возможно усиление действия ибупрофена.

Взаимодействия, связанные с кодеином

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО): может возникнуть угнетение или возбуждение ЦНС при применении кодеина в комбинации с ингибиторами МАО или в течение 2 недель после прекращения их применения.

Моклобемид: при применении с кодеином существует риск развития гипертензивного криза.

Гидроксизин: одновременное применение гидроксизина (анксиолитического средства) с кодеином может привести к усилению анальгезирующего действия, а также к усилению седативного, гипотензивного эффектов и подавляющего

воздействия на ЦНС.

Лекарственные средства, подавляющие ЦНС: подавляющее действие кодеина на ЦНС усиливается депрессантами ЦНС, такими как алкоголь, анестетики, снотворные и седативные лекарственные средства, антигистаминные лекарственные средства с седативными свойствами, трициклические антидепрессанты и антипсихотики.

Диуретики и антигипертензивные средства: гипотензивное действие диуретиков и антигипертензивных средств может усиливаться при сопутствующем применении с опиоидными анальгетиками.

Хинидин: хинидин может блокировать анальгетическое действие кодеина.

Мексилетин: кодеин может замедлять абсорбцию мексилетина, что приводит к понижению его антиаритмического действия.

Сердечные гликозиды: при применении кодеина в больших дозах действие сердечных гликозидов (дигоксин и другие) может усиливаться.

Противодиарейные и антиперистальтические средства: одновременное применение кодеина с противодиарейными и антиперистальтическими средствами, такими как лоперамид и каолин, может повысить риск возникновения тяжелого запора.

Антимускариновые лекарственные средства: сопутствующее применение кодеина с антимускариновыми лекарственными средствами или лекарственными средствами с антимускариновым действием, в т. ч. с атропином и некоторыми антидепрессантами, может повысить риск тяжелого запора, что может привести к паралитической кишечной непроходимости и/или к задержке.

Нервно-мышечные блокаторы: возможно усиление угнетения дыхания.

Метоклопрамид, цизаприд, домперидон: кодеин может антагонизировать влияние цизаприда, метоклопрамида и домперидона на желудочно-кишечную деятельность.

Циметидин ингибирует метаболизм опиоидных анальгетиков, что приводит к повышению их концентрации в плазме крови.

Опиоидные антагонисты (например, бупренорфин, налоксон, налтрексон): применение кодеина в сочетании с опиоидными антагонистами может ускорить развитие синдрома отмены.

Налоксон антагонизирует анальгезирующее действие опиоидных анальгетиков, а также их подавляющее влияние на ЦНС и дыхательную деятельность.

Налтрексон блокирует терапевтический эффект опиоидов.

Ненаркотические анальгетики: усиление анальгетического действия.

Хлорамфеникол: возможно повышение концентрации кодеина в плазме крови из-за ингибирования его метаболизма.

Ципрофлоксацин: следует избегать премедикации опиоидами, поскольку они снижают концентрацию ципрофлоксацина в плазме крови.

Ритонавир: возможно повышение уровня опиоидных анальгетиков (в том числе кодеина) в плазме крови.

Воздействие на инструментальные исследования. Опиоидные анальгетики влияют на результаты лабораторных исследований, в т. ч. на уровень билирубина, активность амилазы, липазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови. Применение опиоидов может препятствовать исследованию эвакуации содержимого желудка, поскольку они задерживают опорожнение желудка, а также гепатобилиарной визуализации при применении Technetium Tc 99m Disofenin, поскольку опиоидная терапия может вызвать сужение сфинктера Одди и повышение давления.

Особенности по применению

Минимизировать потенциальный риск развития побочных реакций можно путем применения самой низкой эффективной дозы лекарственного средства, необходимой для лечения в течение кратчайшего периода времени.

Пациенты пожилого возраста имеют повышенный риск побочных реакций при применении НПВС, особенно в виде желудочно-кишечного кровотечения и перфорации, которые могут иметь летальные последствия (см. Способ применения и дозы).

Из-за одновременного употребления алкоголя побочные реакции, связанные с применением НПВС, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта или ЦНС, могут усиливаться.

Воздействие на органы дыхания.

У пациентов с бронхиальной астмой или аллергическими заболеваниями или с такими заболеваниями в анамнезе может возникнуть бронхоспазм.

Воздействие на сердечно-сосудистую и цереброваскулярную систему.

Пациентам с артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью в анамнезе следует с осторожностью начинать лечение (необходима консультация врача), поскольку при терапии ибупрофеном, как и другими НПВС, сообщали о случаях задержки жидкости, развитии артериальной гипертензии и отеков.

Клинические исследования и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение ибупрофена, особенно в высоких дозах (2400 мг/сут) и при длительном лечении, может быть связано с незначительным повышением риска артериальных тромботических осложнений (таких как инфаркт миокарда или инсульт). В целом данные эпидемиологических исследований не указывают на то, что низкие дозы ибупрофена (например, ≤ 1200 мг/сут) связаны с повышенным риском развития инфаркта миокарда.

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью (класс II-III по классификации NYHA), диагностированной ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями лечения ибупрофеном может назначать врач только после тщательной оценки. Не следует применять высокие дозы (2400 мг/сут).

Пациентам с выраженными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) назначать длительное лечение НПВС, особенно если требуются высокие дозы ибупрофена (2400 мг/сут), следует лишь после тщательной оценки соотношения пользы/риска.

Воздействие на желудочно-кишечный тракт

НПВС следует с осторожностью применять пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в анамнезе (язвенный колит, болезнь Крона), поскольку эти состояния могут обостряться (см. раздел «Побочные реакции»).

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, одновременно получающих лекарственные средства, которые могут повысить риск гастротоксичности, язвы или кровотечения, такие как оральные кортикостероиды, антикоагулянты (например, варфарин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИЗС) или антитромбоцитар кислота) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Существуют сообщения о случаях желудочно-кишечного кровотечения, язвы или перфорации, потенциально летальные, возникающие на любом этапе лечения

НПВС независимо от наличия предупредительных симптомов или наличия тяжелых расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта в анамнезе (включая язвенный колит, болезнь Крона). .

Риск желудочно-кишечного кровотечения, язвы или перфорации повышается при увеличении доз НПВС, при наличии язвенной болезни в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или перфорацией (см. раздел «Противопоказания»), и у пациентов пожилого возраста. Этим пациентам следует начинать лечение с самой низкой дозы. Следует рассмотреть целесообразность комбинированной терапии протективными лекарственными средствами (например, мизопростолом или ингибиторами протонной помпы) для таких пациентов, а также для пациентов, требующих длительного применения низких доз ацетилсалициловой кислоты или других лекарственных средств, которые могут повышать риск возникновения побочных реакций со стороны кишечного тракта.

Пациентам с наличием желудочно-кишечной токсичности в анамнезе, особенно пациентам пожилого возраста, следует сообщать о любых необычных симптомах со стороны желудочно-кишечного тракта (особенно о желудочно-кишечном кровотечении), в частности в начале лечения.

В случае желудочно-кишечного кровотечения или язвы у пациентов, получающих ибупрофен, лечение следует прекратить.

Воздействие на печень

Нарушение функции печени. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с нарушениями функции печени (см. разделы «Противопоказания», «Побочные реакции»).

Воздействие на почки

Возможно ухудшение функции почек и развитие почечной недостаточности (см. разделы «Противопоказания», «Побочные реакции»).

Длительный прием НПВС может привести к дозозависимому снижению синтеза простагландинов и спровоцировать развитие почечной недостаточности. Высокий риск развития почечной недостаточности имеют пациенты с нарушениями функции почек, сердечными нарушениями, нарушениями функции печени, пациенты, принимающие диуретики, и пожилые люди. У таких пациентов необходимо контролировать функции почек.

У детей с обезвоживанием существует риск развития нарушения функции почек (см. разделы «Противопоказания», «Побочные реакции»).

Сообщалось о случаях развития гипокалиемии в тяжелой форме и почечного тубулярного ацидоза, связанных с длительным приемом ибупрофена в дозах, превышающих рекомендованные. Этот риск повышается при применении лекарственного средства, содержащего комбинацию кодеина и ибупрофена, поскольку у пациентов может развиваться зависимость от лекарственного средства через содержание кодеина (см. разделы «Передозировка», «Побочные реакции»). Симптомы включали понижение уровня сознания и общую слабость. Если у пациента обнаружена гипокалиемия и метаболический ацидоз невыясненной этиологии, следует учесть вероятное развитие почечного тубулярного ацидоза, индуцированного ибупрофеном.

Воздействие на кожу и подкожную клетчатку

Тяжелые кожные реакции

Сообщали о редких серьезных реакциях со стороны кожи, которые могут привести к летальному исходу, включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, связанные с применением НПВС (см. раздел «Побочные реакции»). Высок риск возникновения этих реакций в начале терапии. Начало реакции возникает в большинстве случаев в течение первого месяца лечения. Также сообщали о случае острого генерализованного экзантемального пустулеза, возникшего после применения лекарственных средств, содержащих ибупрофен.

Следует прекратить применение лекарственного средства при появлении первых признаков и симптомов поражений кожи, таких как кожная сыпь, поражение слизистой или любые другие признаки гиперчувствительности.

В исключительных случаях ветряная оспа может вызвать тяжелые инфекционные осложнения со стороны кожи и мягких тканей. В настоящее время нельзя исключать влияние НПВС на ухудшение течения этих инфекций, поэтому рекомендуется избегать применения ибупрофена в случае ветряной оспы.

Маскирование симптомов основных инфекций

Ибупрофен может маскировать симптомы инфекционного заболевания, что может привести к задержке начала соответствующего лечения и тем самым осложнить течение заболевания. Это наблюдалось при бактериальной внегоспитальной пневмонии и бактериальных осложнениях ветряной оспы. Если ибупрофен применяют при повышенной температуре тела или для облегчения боли при инфекционном заболевании, рекомендуется проводить мониторинг течения этого инфекционного заболевания. В условиях лечения вне

медицинского учреждения пациент должен обратиться к врачу, если симптомы сохраняются или усиливаются.

Системная красная волчанка и смешанные заболевания соединительной ткани

С осторожностью следует применять ибупрофен при системной красной волчанке и смешанных заболеваниях соединительной ткани из-за повышенного риска асептического менингита (см. «Побочные реакции»).

Воздействие на фертильность у женщин

Существуют ограниченные данные, что лекарственные средства, подавляющие синтез циклооксигеназы/простагландинов, могут повлечь за собой нарушение женской фертильности из-за влияния на овуляцию. Это влияние может быть устранено путем прекращения применения ибупрофена.

Длительное применение ибупрофена (в суточной дозе 2400 мг при продолжительности лечения более 10 дней) не рекомендуется женщинам, пытающимся забеременеть из-за возможного нарушения женской фертильности. Женщинам, которые испытывают трудности с наступлением беременности или проходят обследование по причине бесплодия, это лекарственное средство применять не следует.

Нарушение метаболизма порфирина

Следует соблюдать осторожность пациентам с врожденным расстройством метаболизма порфирина (например, острой перемежающейся порфирией).

Аллергические реакции

Следует соблюдать осторожность пациентам с аллергическими реакциями на другие вещества, поскольку у таких пациентов также существует повышенный риск развития реакций гиперчувствительности при применении ибупрофена.

Хирургическое вмешательство.

Следует соблюдать осторожность при применении ибупрофена непосредственно после обширных хирургических вмешательств.

Другие НПВС

Следует избегать одновременного применения ибупрофена с другими НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 через повышение риска развития побочных реакций (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Применение лекарственного средства Бифок® в комбинации с другими лекарственными средствами, содержащими кодеин, противопоказано.

Применение кодеина требует регулярной оценки врачом соотношения польза/риск.

Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам с артериальной гипотензией, гипотиреозом, недостаточностью надпочечников (например, болезнью Аддисона), острым абдоминальным синдромом (см. Противопоказания), миастенией gravis, с пониженной функцией печени (из-за возможного возникновения комы). (см. раздел «Противопоказания»), судорогами или язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»), пациентам в шоковом состоянии, пациентам, недавно перенесшим

хирургические вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта (из-за возможного снижения моторики желудочно-кишечного тракта) или на мочевыводящих путях (такие пациенты более склонны к задержке мочеиспускания, вызванной непосредственно спазмом уретрального сфинктера и запором в результате применения кодеина). средствами. Кодеин следует применять с осторожностью при феохромоцитоме (опиоиды могут стимулировать высвобождение катехоламинов путем индукции высвобождения эндогенного гистамина), пожилым и ослабленным пациентам, поскольку они могут быть более чувствительны к угнетающему влиянию кодеина на дыхательную деятельность. У пациентов пожилого возраста метаболизм и элиминация опиоидных анальгетиков могут происходить медленнее, чем у взрослых пациентов младшего возраста, поэтому может быть целесообразным снижение дозы кодеина. Следует уменьшить дозу лекарственного средства пациентам с гипертрофией предстательной железы, воспалительными заболеваниями кишечника (кодеин снижает перистальтику, повышает тонус и сегментацию кишечника и может повышать давление в толстой кишке) (см. раздел «Противопоказания»), стриктурой уретры, пациентам печени и/или почек (см. «Способ применения и дозы»).

Пациентам с заболеваниями желчевыводящих путей (в частности с желчнокаменной болезнью) следует избегать применения опиоидных анальгетиков или применять их в сочетании со спазмолитиками.

Применение петидина и, возможно, других опиоидных анальгетиков пациентам, принимающим ингибиторы МАО, может быть связано с тяжелыми реакциями, иногда с летальным исходом. Если применение кодеина пациентам, принимающим ингибиторы МАО, жизненно необходимо, следует прекратить применение ингибиторов МАО за 2 недели до начала лечения кодеином (см.

разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В период использования лекарственного средства следует воздерживаться от приема алкоголя.

Расстройство, связанное с употреблением опиоидов (злоупотребление и зависимость)

При повторяющемся приеме опиоидов, таких как кодеин, могут развиваться толерантность, физическая и психологическая зависимость и расстройство, связанное с употреблением опиоидов (РПО).

Злоупотребление или умышленное неправильное применение лекарственного средства Бифок® ИС может привести к передозировке и/или летальному исходу.

При применении лекарственного средства, содержащего комбинацию кодеина и ибупрофена, особенно при длительном приеме в дозах, превышающих рекомендованные, сообщали о серьезных клинических последствиях, включая летальные случаи, связанные со злоупотреблением лекарственным средством и развитием зависимости от него. А именно, сообщали о случаях перфораций желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечных кровотечений, анемии в тяжелой форме, почечной недостаточности, почечного тубулярного ацидоза, гипокалиемии в тяжелой форме, которые были связаны с приемом ибупрофена в составе комбинированного лекарственного средства.

Перед началом лечения Бифок® ИС следует проинформировать пациентов о рисках и признаках РВО, а также о серьезных клинических последствиях. Следует рекомендовать пациентам обратиться к врачу при появлении таких признаков.

После прекращения приема лекарственного средства могут возникнуть симптомы отмены, такие как беспокойство и раздражительность. Прекращение лечения следует проводить постепенно у пациентов, которые могут иметь физическую зависимость во избежание ускорения развития симптомов синдрома отмены.

Метаболизм с участием CYP2D6

Кодеин превращается в его активный метаболит – морфин – в печени с участием фермента CYP2D6. Если пациент имеет дефицит этого фермента или если у пациента CYP2D6 полностью отсутствует, адекватный обезболивающий эффект не будет получен. По оценкам до 7% кавказского населения могут иметь дефицит CYP2D6. Однако у экстенсивных или ультрабыстрых метаболиторов с

участием CYP2D6 существует повышенный риск развития побочных эффектов – симптомов опиоидной токсичности – даже при применении обычных доз. У таких пациентов превращение кодеина в морфин быстро приводит к установлению более высокого уровня морфина в сыворотке крови, чем ожидалось.

Общие симптомы опиоидной токсичности: спутанность сознания, сонливость, поверхностное дыхание, суженные зрачки, тошнота, рвота, запор, отсутствие аппетита. В тяжелых случаях возможны симптомы циркуляторной и дыхательной депрессии, которые могут быть опасными и очень редко летальными.

Данные о распространенности ультрабыстрых метаболизаторов с участием CYP2D6 в различных популяциях приведены ниже:

Популяция	Распространение, %
Африканцы/эфиопы	29
Афроамериканцы	3,4-6,5
Монголоиды	1,2-2
Кавказцы	3,6-6,5
Греки	6
Венгры	1,9
Северные европейцы	1-2

Послеоперационное применение детям

В опубликованной литературе имеется сообщение о том, что применение кодеина детям после тонзиллэктомии и/или аденоидэктомии для предотвращения возникновения обструктивного апноэ во время сна изредка приводило к жизненно опасным побочным явлениям, в т.ч. летальным исходом (см. раздел «Противопоказания»). Все дети получали дозы кодеина в

соответствующем диапазоне доз; однако есть свидетельство того, что эти дети были либо ультрабыстрыми, либо экстенсивными метаболизаторами кодеина.

Дети со скомпрометированной дыхательной функцией

Применение кодеина противопоказано детям, у которых дыхательная функция может быть скомпрометирована нервно-мышечными нарушениями, тяжелыми сердечными или респираторными заболеваниями, инфекциями верхних дыхательных путей или легких, мультитравмами или обширными хирургическими вмешательствами. Эти факторы могут усугубить симптомы токсичности морфина.

Опиоидные анальгетики снижают слюноотделение, что может вызвать развитие кариеса и кандидамикоза слизистой ротовой полости.

НПВС могут маскировать симптомы лихорадки.

Не следует применять лекарственное средство в течение более трех суток без консультации с врачом.

При длительном применении обезболивающих средств в высоких дозах может возникнуть головная боль, которую нельзя лечить путем повышения дозы лекарственного средства.

Длительное применение лекарственного средства для лечения головных болей может привести к его усилению.

Длительное и неконтролируемое применение обезболивающих средств, особенно сочетание различных обезболивающих действующих веществ, может приводить к хроническому поражению почек с риском почечной недостаточности (анальгетическая нефропатия).

При длительном применении лекарственного средства необходимо регулярно проверять показатели функции печени, почек, а также морфологический состав крови.

Не превышать указанные дозы.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Период беременности

Применение лекарственного средства в период беременности противопоказано.

Угнетение синтеза простагландинов может отрицательно влиять на беременность и/или развитие эмбриона/плода. У животных применение

ингибиторов синтеза простагландинов приводило к увеличению случаев пред- и послеимплантационных выкидышей и летальности эмбрионов/плодов. Кроме того, сообщали о повышенной частоте различных пороков развития, включая пороки со стороны сердечно-сосудистой системы, у животных, получавших ингибиторы синтеза простагландинов в период органогенеза. Данные эпидемиологических исследований указывают на повышение риска выкидыша, развитие врожденных пороков сердца и гастрошизис после применения ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. Абсолютный риск сердечно-сосудистых пороков увеличивался с менее чем 1% до примерно 1,5%. Считается, что риск увеличивается с увеличением дозы и продолжительности терапии. Применение лекарственных средств, подавляющих синтез простагландинов, с 20-й недели беременности может привести к олигогидрамниону вследствие дисфункции почек плода. Это патологическое состояние может развиваться вскоре после начала лечения, оно обычно имеет обратимый характер и исчезает после прекращения применения лекарственного средства. Кроме того, есть сообщение об сужении артериального протока у плода после внутриутробного воздействия ингибиторов синтеза простагландинов во II триместре беременности, которое в большинстве случаев исчезало после прекращения лечения.

Применение любого ингибитора синтеза простагландинов в III триместре беременности может вызвать

у плода:

- развитие сердечно-легочной токсичности (преждевременное сужение/закрытие артериального протока и легочная гипертензия);
- дисфункцию почек (см. выше);

у матери и новорожденного, а также в конце беременности:

- увеличение времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может наблюдаться даже при применении лекарственного средства в низких дозах;
- угнетение сократительной активности матки, что приводит к задержке развития родовой деятельности или к затяжным родам.

Сообщалось о возможной связи между возникновением у грудных детей пороков дыхательной системы и сердца и применением кодеина в течение I триместра беременности. Регулярное применение кодеина в период беременности может повлечь за собой развитие физической зависимости у плода, что приводит к симптомам абстиненции у новорожденного. Применение кодеина во время родов может подавлять дыхание у новорожденного. Применение опиоидных

анальгетиков может привести к желудочному стазу во время родов, повышению риска аспирационной пневмонии у матери.

Период кормления грудью

Применение лекарственного средства в период кормления грудью противопоказано.

В некоторых исследованиях ибупрофен был обнаружен в грудном молоке в очень низкой концентрации, поэтому маловероятно, что он может негативно повлиять на кормящего грудью младенца.

При применении в обычных терапевтических дозах кодеин и его активный метаболит могут присутствовать в грудном молоке в очень низких концентрациях, что вряд ли может оказывать негативное влияние на младенца. Однако, если пациентка имеет сверхбыстрый метаболизм с участием CYP2D6, в грудном молоке могут устанавливаться более высокие уровни морфина, в очень редких случаях это может вызвать потенциально летальные симптомы опиоидной токсичности у младенца.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Во время лечения следует воздерживаться от управления автотранспортом или другими механизмами из-за возможности возникновения таких эффектов как головокружение, сонливость, седация, дезориентация, спутанность сознания; редко возможны галлюцинации, нечеткое зрение или двоение в глазах, ортостатическая гипотензия или судороги. Эффекты алкоголя усиливаются опиоидными анальгетиками.

Способ применения и дозы

Для перорального приема. Таблетки необходимо запивать водой.

Взрослые и дети от 12 лет

Рекомендуемая доза лекарственного средства составляет 1-2 таблетки каждые 4-6 часов.

Дети до 12 лет

Применение противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Дети»).

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста корректировать дозу не нужно, кроме пациентов с нарушением функции почек или печени; в этом случае необходим индивидуальный подбор дозы.

Не использовать более 6 таблеток в течение 24 часов. Минимальный интервал времени между приемами препарата – 4 часа. Максимальная суточная доза ибупрофена составляет 1200 мг (эквивалентно 6 таблеткам лекарственного средства).

Только для кратковременного применения. Лекарственное средство следует применять в минимальной эффективной дозе в течение кратчайшего периода времени, необходимого для облегчения симптомов (см. раздел «Особенности применения»), но продолжительность лечения не должна превышать 3 суток. При необходимости применения лекарственного средства в течение более 3-х суток или если симптомы не исчезают или ухудшаются, следует обратиться к врачу.

Дети.

Применение лекарственного средства детям до 12 лет противопоказано, поскольку существует риск развития серьезных и опасных для жизни побочных реакций из-за вариабельного и непредсказуемого пути превращения кодеина в морфин у пациентов этой возрастной группы (см. раздел «Противопоказания»).

Кодеин не применять детям в возрасте от 12 до 18 лет, которым проводят тонзиллэктомию и/или аденоидэктомию во избежание возникновения обструктивного апноэ во время сна, из-за риска развития серьезных и опасных для жизни побочных реакций (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Кодеин не применять детям в возрасте от 12 до 18 лет со скомпрометированной дыхательной функцией из-за риска развития серьезных и опасных для жизни побочных реакций (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Кодеин не применять детям в возрасте от 12 до 18 лет, имеющим сверхбыстрый метаболизм с участием CYP2D6 (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Передозировка

Передозировка усиливается при одновременном приеме алкоголя и психотропных средств. Применение лекарственного средства в дозе, превышающей рекомендуемое, или применение лекарственного средства в

течение длительного времени может привести к физической или психологической зависимости и возникновению состояния беспокойства и раздражительности после прекращения лечения.

Симптомы передозировки ибупрофена. Применение ибупрофена детям в дозе более 400 мг/кг может привести к симптомам передозировки. У взрослых эффект «доза – реакция» менее выражен. Период полувыведения при передозировке составляет 1,5–3 часа.

У большинства пациентов применение клинически значимого количества НПВС вызывало только тошноту, рвоту, боль в эпигастральной области или реже – диарею. Также могут возникать шум в ушах, головные боли, головокружение и желудочно-кишечное кровотечение. При более тяжелом отравлении наблюдаются токсические поражения ЦНС, проявляющиеся в виде сонливости, нистагма, нарушения зрения, иногда в виде психоэмоционального возбуждения и дезориентации или комы. Иногда у пациентов развиваются судороги. При тяжелом отравлении могут возникать гиперкалиемия с нарушением сердечного ритма, метаболический ацидоз и пролонгация протромбинового времени/увеличение значения международного нормализованного отношения (МНО), вероятно, из-за влияния на свертывающие факторы крови, циркулирующие в кровяном русле. Может возникнуть ОПН, поражение печени, артериальная гипотензия, повышение температуры тела, дыхательная недостаточность и цианоз. Длительное применение ибупрофена в рекомендуемых дозах может привести к развитию гипокалиемии в тяжелой форме и почечного тубулярного ацидоза. Симптомы могут включать подавление сознания и общую слабость (см. разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»). У больных бронхиальной астмой возможно обострение течения астмы. После длительного лечения спорадически могут отмечаться гемолитическая анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения.

Лечение. В случаях передозировки ибупрофена нет антидота и специфического лечения. Лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим, а также включать обеспечение проходимости дыхательных путей и мониторинг жизненно важных функций с измерением артериального давления, выполнением ЭКГ, а также интерпретации симптомов, указывающих на возможное желудочно-кишечное кровотечение и появление метаболического ацидоза. Рекомендуется пероральное применение активированного угля или промывание желудка в течение 1 ч после применения потенциально токсической дозы ибупрофена. Если ибупрофен уже абсорбировался в желудочно-кишечном тракте, можно вводить щелочные вещества для ускорения выведения кислотного ибупрофена с мочой. При частых или длительных судорогах следует вводить внутривенно диазепам или лоразепам. При бронхиальной астме следует применять

бронходилататоры.

Симптомы передозировки кодеина. Тяжелая депрессия ЦНС, в частности угнетение дыхания, может развиваться при сопутствующем применении других средств с седативным действием (в т. ч. алкоголя) или значительного превышения дозы. Клинической триадой передозировки опиоидов считается запятая, точечные зрачки и респираторная депрессия (может вызвать цианоз) с последующим расширением зрачков при развитии гипоксии. Другие симптомы передозировки опиоидов: сухость во рту, тошнота, рвота, покраснение лица, нервозность или состояние беспокойства, седация или психоэмоциональное возбуждение, галлюцинации, спутанность сознания, потеря сознания, судороги (особенно у детей), тяжелое головокружение, выраженная сон тахикардия (возможны, но маловероятны), брадикардия, недостаточность кровообращения, замедленное или затрудненное дыхание, выраженная слабость, гипотермия, повышенная потливость. Возможно возникновение одышки, апноэ, коллапса, задержки мочеотделения; редко – отек легких; могут наблюдаться признаки высвобождения гистамина. При передозировке опиоидов сообщали о случаях развития рабдомиолиза, прогрессирующего до почечной недостаточности.

Лечение: общие симптоматические и поддерживающие мероприятия, включая меры по поддержанию дыхательного центра и мониторинг ответственных показателей к стабилизации состояния. Рекомендуется промывание желудка. Прием активированного угля целесообразно, если прошло не более 1 часа с момента приема кодеина взрослым в дозе, превышающей 350 мг, ребенком – в дозе, превышающей 5 мг/кг массы тела. При возникновении тяжелой депрессии ЦНС следует использовать средства искусственной поддержки дыхания, кислород и парентерально ввести налоксон. Налоксон является конкурирующим антагонистом и имеет короткий период полувыведения, таким образом может потребоваться повторное применение высоких доз для пациентов с тяжелым отравлением. Следует наблюдать за состоянием пациента в течение не менее 4 часов после введения налоксона или 8 часов в случаях применения препарата налоксона с пролонгированным действием. Следует контролировать уровень электролитов.

Побочные эффекты

Длительное применение лекарственного средства для лечения головных болей может приводить к его усилению.

Побочные реакции, связанные с применением ибупрофена, которые включены в перечень побочных реакций, являются побочными реакциями, которые наблюдались при кратковременном лечении ибупрофеном в дозах, не

превышающих 1200 мг/сут. При длительном применении ибупрофена для лечения хронических заболеваний могут возникать дополнительные побочные реакции.

При применении ибупрофена наиболее часто наблюдались побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Побочные реакции носят дозозависимый характер, в частности, риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения зависит от применяемых доз и длительности лечения.

Побочные реакции, связанные с применением ибупрофена и кодеина, классифицированы по системам органов и частоте. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить частоту по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности¹, которые включают: нечасто - крапивницу, зуд, очень редко - тяжелые реакции гиперчувствительности, симптомы которых могут включать отек лица, языка и гортани, одышку, тахикардию, артериальную гипотензию (анафилаксия, ангионевротический отек или шок); макулопапулезная сыпь рассматривается как симптом синдрома гиперчувствительности, связанный с пероральным применением кодеина; лихорадка, спленомегалия, лимфаденопатия.

Со стороны психики: частота неизвестна - депрессия, галлюцинации, спутанность сознания, зависимость, эмоциональная лабильность, состояние беспокойства, кошмарные сновидения; чувство тревоги, нервозность, раздражительность, эйфория, дисфория, развитие толерантности.

Со стороны нервной системы: редко - головная боль, очень редко - асептический менингит²; частота неизвестна - головокружение, сонливость, судороги, повышение внутричерепного давления, дискинезия; бессонница, психомоторное возбуждение, парестезия.

Со стороны органов зрения: частота неизвестна - нечеткость зрения, двоение в глазах; нарушение зрения, неврит зрительного нерва, токсическое поражение зрительного нерва, скотома, сухость и раздражение глаз, отек конъюнктивы и век аллергического генеза, сужение зрачков, светочувствительность.

Со стороны органов слуха и лабиринта: частота неизвестна - вертиго; снижение слуха, звон или шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна - сердечная недостаточность, отеки, брадикардия, пальпитация³, артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия³; артериальный тромбоз (инфаркт миокарда или

инсульт), артериальная гипотензия (при применении высоких доз), тахикардия, васкулит, гиперемия кожи.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – гемопозитические нарушения⁴ (в т. ч. анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз).

Со стороны дыхательных путей и органов средостения: частота неизвестна – реактивность дыхательных путей (включая бронхиальную астму, бронхоспазм или одышку), угнетение дыхания, угнетение кашля; аллергический ринит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – боль в животе, тошнота, диспепсия, редко – диарея, метеоризм, запор, рвота, очень редко – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечная перфорация или желудочно-кишечная кровотечения. кровью, которые могут в некоторых случаях привести к летальному исходу (особенно у пациентов пожилого возраста), язвенный стоматит, гастрит, обострение колита и болезни Крона (см. раздел «Противопоказания»), частота неизвестна – сухость слизистой полости рта; эзофагит, спазмы желудка, изжога, панкреатит, дуоденит, формирование кишечных диафрагмовидных стриктур.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко – нарушение функции печени; частота неизвестна – печеночная колика; гепатит, желтуха, особенно при длительном применении; спазм желчевыводящих путей, который может быть связан с изменением уровней печеночных ферментов.

Нарушение метаболизма и пищевого поведения: частота неизвестна – снижение аппетита, гипокалиемия⁵.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – ОПН, включая папиллярный некроз⁶, частота неизвестная – уретральная колика, дизурия, почечный тубулярный ацидоз⁵; нефротоксичность (включая интерстициальный и нефротический синдром), аллергический нефрит, гломерулонефрит, цистит, олигурия, полиурия, гематурия, гипернатриемия, затрудненное мочеиспускание, задержка мочи.

Со стороны репродуктивной системы: уменьшение либидо и потенции, половая дисфункция, эректильная дисфункция.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто – различные кожные сыпи, очень редко – тяжелые формы кожных реакций, такие как буллезные реакции, включая синдром Стивенса – Джонсона, мультиформную эритему, токсический

эпидермальный некролиз, частота неизвестная – покраснение лица, медикаментозно сопровождается эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром); острый генерализованный экзантематозный пустулез; алопеция, фоточувствительность.

Со стороны костно-мышечной системы: частота неизвестна – ригидность мышц; неконтролируемые мышечные движения.

Общие нарушения: частота неизвестна – гипотермия, повышенное потоотделение, раздражительность, повышенная утомляемость, ощущение недомогания.

Лабораторные исследования: очень редко – снижение уровня гемоглобина.

Описание отдельных побочных реакций

1 К реакциям гиперчувствительности могут относиться: (а) неспецифические аллергические реакции и анафилаксия; пурпура, ангионевротический отек и реже эксфолиативные и буллезные дерматозы (включая токсический эпидермальный некролиз, мультиформную эритему).

2 Очень редко сообщали об единичных случаях. Механизм патогенеза НПВС-индуцированного асептического менингита полностью не выяснен. Однако имеющиеся данные по асептическому менингиту, связанному с применением НПВС, указывают на реакцию гиперчувствительности (через временную связь с применением лекарственного средства и исчезновение симптомов после отмены лекарственного средства). Во время лечения ибупрофеном у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (такими как системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани) зарегистрированы единичные случаи возникновения симптомов асептического менингита (таких как ригидность затылочных мышц, головная боль, тошнота, рвота, лихорадка) .раздел «Особенности применения»).

3. Случаи побочных реакций связаны с применением НПВС. Клинические исследования и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что применение ибупрофена, особенно в высоких дозах (2400 мг/сут) и при длительном лечении, может быть связано с незначительным повышением риска артериальных тромботических осложнений (таких как инфаркт миокарда или инсульт) (см. .раздел «Особенности применения»).

4 Первыми признаками гемопэтических нарушений является лихорадка, боль в горле, поверхностные язвы в полости рта, гриппоподобные симптомы, тяжелая форма истощения, кровотечения и гематомы неизвестной этиологии.

5 О почечном тубулярном ацидозе и гипокалиемии сообщали в послерегистрационный период, в большинстве случаев после длительного приема ибупрофена в составе комбинированного лекарственного средства в дозах, превышающих рекомендованные, в зависимости от кодеинового компонента лекарственного средства.

6 Особенно при длительном применении; связана с повышением уровня мочевины в сыворотке крови и появлением отеков.

Регулярное длительное применение кодеина приводит к развитию зависимости и толерантности и возникновению состояния беспокойства и раздражительности после прекращения лечения.

При длительном применении кодеина, как правило, развиваются толерантность и некоторые из наиболее распространенных побочных эффектов – сонливость, тошнота, рвота, спутанность сознания. Следует помнить, что толерантность снижается быстро после прекращения приема кодеина, поэтому повторное применение ранее допустимой дозы может оказаться летальным.

Синдром отмены

Внезапное прекращение лечения кодеином может вызвать синдром отмены. Возможные симптомы: тремор, бессонница, состояние беспокойства, раздражительность, чувство тревоги, депрессия, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, диарея, повышенное потоотделение, слезотечение, ринорея, чихание, зевота, пилоэрекция, мидриаз, слабость, горячка дегидратация, повышение частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и АД.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру в пачке из картона.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

Общество с дополнительной ответственностью «ИНТЕРХИМ».

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Украина, 65025, г. Одесса, 21 км. Старокиевской дороги, 40-А.