

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nurofen Plus, 200 mg + 12,8 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera: 200 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*) i 12,8 mg kodeiny fosforanu półwodnego (*Codeini phosphas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Dorośli

Krótkotrwałe leczenie ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu (bóle reumatyczne i mięśniowe, bóle pleców, nerwobóle, migrena, bóle głowy, bóle zębów, bolesne miesiączkowanie), który nie ustępuje po leczeniu samym paracetamolem, ibuprofenem lub kwasem acetylosalicylowym.  
Gorączka w przebiegu przeziębienia lub grypy.

##### Dzieci i młodzież

Kodeina jest wskazana u pacjentów w wieku 12 - 18 lat w leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, który nie ustępuje po leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol lub ibuprofen (stosowanymi w monoterapii).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Działania niepożądane można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

##### Dawkowanie

Kodeinę należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce przez jak najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów.

Czas trwania leczenia należy ograniczyć do 3 dni i jeśli nie osiągnięto skutecznego złagodzenia bólu, pacjenci lub opiekunowie powinni zasięgnąć opinii lekarza.

*Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:* jedna lub dwie tabletki co 6 godzin.

Pomiędzy dawkami należy zachować przerwę trwającą minimum sześć godzin. Nie należy przekraczać dawki 6 tabletek w ciągu 24 godzin.

*Osoby w podeszłym wieku:* nie jest konieczna specjalna modyfikacja dawkowania, o ile nie jest zaburzona czynność nerek lub wątroby. Wtedy dawkowanie powinno być ustalone indywidualnie.

*Dzieci i młodzież:*

**Dzieci w wieku poniżej 12 lat:** Produkt leczniczy Nurofen Plus jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 12 lat w objawowym leczeniu przeziębienia (patrz punkt 4.3).

Kodeiny nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na ryzyko toksyczności opioidów związane ze zmiennym i nieprzewidywalnym metabolizmem kodeiny do morfiny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

**Dzieci w wieku od 12 do 18 lat:** Nie zaleca się stosowania produktu Nurofen Plus u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z zaburzeniami czynności układu oddechowego w objawowym leczeniu przeziębienia (patrz punkt 4.4).

### **Sposób podawania**

Do podawania doustnego.

### **Cele leczenia i przerwanie leczenia**

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Nurofen Plus należy wspólnie z pacjentem uzgodnić strategię leczenia, w tym czas i cele leczenia, oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić celowość kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i dostosowanie dawek w razie konieczności. Jeżeli nie jest już konieczne leczenie pacjenta kodeiną, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli nie udaje się odpowiednio utrzymywać bólu pod kontrolą, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

### **Czas trwania leczenia**

Produktu leczniczego Nurofen Plus nie należy stosować dłużej, niż to konieczne.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na ibuprofen, kodeinę lub którąkolwiek substancję leczniczego wymienioną w punkcie 6.1 oraz na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ);
- u których po przyjęciu ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) występowały kiedykolwiek w wywiadzie objawy alergii w postaci nieżyty błony śluzowej nosa, pokrzywki lub astmy oskrzelowej;
- z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy czynną lub w wywiadzie, perforacją lub krwawieniem (dwa lub więcej wyraźne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia), również tymi występującymi po zastosowaniu NLPZ (patrz punkt 4.4);
- z ciężką niewydolnością wątroby, ciężką niewydolnością nerek lub ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4);
- w okresie ciąży (w trakcie całego jej trwania, patrz punkt 4.6);
- u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6);
- ze skazą krwotoczną;
- z zaburzeniami oddychania;
- z przewlekłymi zaparciami;
- jednocześnie leczonych inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) lub w okresie 14 dni od zakończenia leczenia (patrz punkt 4.5);

- u dzieci w wieku poniżej 12 lat w objawowym leczeniu kaszlu i (lub) przeziębienia ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych.
- u dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) poddawanych zabiegowi usunięcia migdałka podniebiennego (tonsilektomia) i (lub) gardłowego (adenoidektomia) w ramach leczenia zespołu obturacyjnego bezdechu śródsennego ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4);
- u pacjentów, o których wiadomo, że mają bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na skutek stosowania produktu leczniczego jest większe niż u pacjentów młodszych. Częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych można zmniejszyć, stosując najmniejszą możliwą dawkę leczniczą przez najkrótszy możliwy okres.

Leki z grupy NLPZ mogą maskować objawy zakażenia i gorączki.

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym lub po urazach głowy.

**Zaburzenia krzepnięcia krwi:** Ibuprofen może wydłużać czas krwawienia.

**Układ oddechowy:** U osób z astmą oskrzelową czynną lub w wywiadzie oraz chorobami alergicznymi zażycie produktu leczniczego może spowodować skurcz oskrzeli.

**Inne NLPZ:** Należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu i NLPZ, włączając selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (patrz punkt 4.5).

**Toczeń rumieniowaty układowy oraz mieszana choroba tkanki łącznej:** Zwiększone ryzyko rozwoju aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8).

**Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i naczynia mózgowe:** U pacjentów leczonych produktami zawierającymi ibuprofen, takimi jak produkt leczniczy Nurofen Plus notowano występowanie zespołu Kounisa. Zespół Kounisa zdefiniowano jako objawy sercowo-naczyniowe wtórne do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości związanej ze zwężeniem tętnic wieńcowych i mogące prowadzić do zawału mięśnia sercowego. Wymagane jest zachowanie ostrożności (omówienie z lekarzem lub farmaceutą) przed rozpoczęciem leczenia przez pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) niewydolnością serca, gdyż w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano przypadki zatrzymywania płynów, nadciśnienia tętniczego oraz obrzęków

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np. ≤ 1200 mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych.

W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (NYHA II-III), rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych leczenie ibuprofenem należy stosować po jego starannym rozważeniu, przy czym należy unikać stosowania w dużych dawkach (2400 mg na dobę).

Należy także starannie rozważyć włączenie długotrwałego leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane są duże dawki ibuprofenu (2400 mg na dobę).

**Wpływ na nerki:** Zaburzenia czynności nerek: ryzyko dalszego pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.3 i 4.8). Jednoczesne, długotrwałe stosowanie różnych leków przeciwbólowych może prowadzić do uszkodzenia nerek z ryzykiem niewydolności nerek (nefropatia postanalgetyczna).

Nerki: zaburzenie czynności nerek – czynność nerek może ulec pogorszeniu (patrz punkty 4.3 i 4.8). U odwodnionych dzieci i młodzieży występuje ryzyko zaburzenia czynności nerek.

Notowano przypadki ciężkiej hipokaliemii i nerkowej kwasicy cewkowej w wyniku długotrwałego stosowania ibuprofenu w dawkach większych niż zalecane. Ryzyko to zwiększa się podczas stosowania kodeiny z ibuprofenem, ponieważ u pacjentów może rozwinąć się uzależnienie od kodeiny, będącej składnikiem produktu (patrz ostrzeżenie dotyczące zaburzeń związanych z używaniem opioidów, punkt 4.8 i punkt 4.9). Występujące objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały osłabienie stanu świadomości oraz uogólnione osłabienie. U pacjentów z hipokaliemią i kwasicą metaboliczną o niewyjaśnionej etiologii należy rozważyć rozpoznanie nerkowej kwasicy cewkowej spowodowanej przyjmowaniem ibuprofenu.

**Wpływ na wątrobę:** zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.8).

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Kodeina może powodować zaburzenie czynności i skurcz zwieracza Oddiego, zwiększając tym samym ryzyko objawów dotyczących dróg żółciowych i zapalenia trzustki. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania kodeiny z ibuprofenem pacjentom z zapaleniem trzustki i chorobami dróg żółciowych.

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

**Wpływ na przewód pokarmowy:** Należy zachować ostrożność podczas stosowania NLPZ u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego i Crohna), ponieważ ich stan może ulec pogorszeniu (patrz punkt 4.8).

Krwawienie, owrzodzenie lub perforację przewodu pokarmowego mogące zakończyć się zgonem zgłaszano po zastosowaniu wszystkich NLPZ, w każdym momencie leczenia, z towarzyszącymi objawami ostrzegawczymi lub poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie lub bez.

Istnieje ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które może być śmiertelne i które niekoniecznie musi być poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub może wystąpić u pacjentów, u których takie objawy ostrzegawcze występowały. W razie wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego czy owrzodzenia, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy. Pacjenci z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie osoby w podeszłym wieku, powinni zgłaszać lekarzowi wszelkie nietypowe objawy ze strony układu pokarmowego (szczególnie krwawienie), zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

Pacjenci ci powinni stosować jak najmniejszą dawkę produktu leczniczego.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą zwiększać ryzyko zaburzeń przewodów pokarmowych lub krwawienia, takie jak kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, np. warfaryna (acenokumarol), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, np. kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Jeśli u pacjenta stosującego ibuprofen wystąpi krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, zaleca się odstawienie produktu leczniczego.

#### **Maskowanie objawów zakażenia podstawowego:**

Nurofen Plus może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli produkt leczniczy Nurofen Plus stosowany jest z powodu gorączki lub bólu związanych z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

#### **Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR):**

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórki (TEN), polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS) oraz ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do śmierci, były zgłaszane w związku ze stosowaniem ibuprofenu (patrz punkt 4.8). Większość tych reakcji wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca.

Jeżeli objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczą o wystąpieniu tych reakcji, należy natychmiast odstawić ibuprofen i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (stosownie do przypadku).

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym ośrodkowy bezdech senny oraz hipoksemię. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko zaburzeń oddychania związanych ze snem w sposób zależny od dawki. U pacjentów z zaburzeniami oddychania związanymi ze snem należy rozważyć zmniejszenie dawki opioidów zgodnie z najlepszymi praktykami dotyczącymi zmniejszania dawki opioidów.

Zgłaszano hiperalgeję podczas stosowania opioidów, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu i (lub) w dużych dawkach. Hiperalgeja może ustąpić po zmniejszeniu dawki opioidu, odstawieniu lub zmianie na inny opioid.

Produktu leczniczego nie należy przyjmować jednocześnie z innymi produktami zawierającymi kodeinę.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania kodeiny u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, astmą, zmniejszeniem rezerwy oddechowej, ostrą niewydolnością układu oddechowego, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, z rozrostem gruczołu krokowego, niedoczynnością tarczycy, niewydolnością kory nadnerczy, wstrząsem, obrażeniami głowy, w stanach z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, obturacyjnymi chorobami jelit, ostrymi chorobami jamy brzusznej (np. wrzodem trawiennym), po niedawno przebytej operacji przewodu pokarmowego, z porażoną niedrożnością jelit, z kamicą żółciową, miastenią, wrzodem trawiennym lub drgawkami w wywiadzie, a także u pacjentów z uzależnieniem od leków i (lub) narkotyków i ostrym upojeniem alkoholowym w wywiadzie.

Pacjenci w podeszłym wieku mogą metabolizować lub wydalają opioidowe leki przeciwbólowe wolniej niż osoby młodsze. Kodeinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych, ponieważ osoby takie mogą być bardziej podatne na wystąpienie depresji oddechowej.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub otrzymuje leki przepisane przez lekarza, powinna zasięgnąć porady przed rozpoczęciem przyjmowania tego produktu.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania tego produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (choroba wątroby).

**Zaburzenia oddychania związane ze snem:** Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym ośrodkowy bezdech senny (ang. central sleep apnoea, CSA) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CSA należy rozważyć zmniejszenie dawki całkowitej podawanych opioidów.

**Tolerancja i zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie):**

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak Nurofen Plus, może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Nurofen Plus może prowadzić do OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Nurofen Plus może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu.

W związku z nadużywaniem i uzależnieniem od produktów zawierających skojarzenie kodeiny z ibuprofenem występowały poważne następstwa kliniczne, w tym przypadki zgonu, zwłaszcza gdy produkty te przyjmowano przez dłuższy czas w dawkach większych niż zalecane. Przypadki te obejmowały perforacje przewodu pokarmowego, krwotoki z przewodu pokarmowego, ciężką niedokrwistość, niewydolność nerek, nerkową kwasicę cewkową i ciężką hipokaliemię, związane ze stosowaniem składnika produktu - ibuprofenu.

Ryzyko OUD jest większe u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie - osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) - zaburzenia spowodowane zażywaniem substancji (w tym z chorobą alkoholową), u osób aktualnie palących tytoń lub u pacjentów z innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie (np. głęboka depresja, lęk i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Nurofen Plus należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan zakończenia stosowania leku (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o zagrożeniach i objawach OUD, a także o poważnych konsekwencjach. W razie wystąpienia tych objawów, należy zalecić pacjentowi skontaktowanie się z lekarzem. Po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego mogą wystąpić objawy odstawienia, takie jak niepokój psychoruchowy i drażliwość.

Będzie konieczne stałe kontrolowanie pacjenta, w celu wykrycia objawów zaburzeń behawioralnych polegających na poszukiwaniu leku (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy OUD, należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, jeśli uśmierzanie bólu w odpowiedzi na zwiększoną dawkę kodeiny jest niewystarczające, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hiperalgezji wywołanej opioidami. Może być wskazane zmniejszenie dawki lub weryfikacja sposobu leczenia.

**Metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6**

Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do morfiny, jej aktywnego metabolitu. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub pacjent nie ma tego enzymu, nie będzie uzyskane odpowiednie działanie lecznicze. Z danych szacunkowych wynika, że do 7% populacji kaukaskiej może mieć niedobór tego enzymu. Jednak, jeśli u pacjenta występuje szybki lub bardzo szybki metabolizm, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet w zwykle zalecanych dawkach. U tych pacjentów następuje szybkie przekształcenie kodeiny w morfinę, co prowadzi do większych niż oczekiwane stężeń morfiny w surowicy.

Do ogólnych objawów toksyczności opioidów należą: splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą również wystąpić objawy niewydolności krążenia i depresji oddechowej, które mogą zagrażać życiu, a w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu.

Dane szacunkowe dotyczące częstości występowania bardzo szybkiego metabolizmu w różnych populacjach przedstawiono poniżej:

Populacja	Częstość występowania %
Afrykańska / Etiopska	29%
Afroamerykańska	3,4% do 6,5%
Azjatycka	1,2% do 2%
Kaukaska	3,6% do 6,5%
Grecka	6,0%
Węgierska	1,9%
Północno-europejska	1% - 2%

#### Stosowanie u dzieci w okresie pooperacyjnym

W publikowanej literaturze istnieją doniesienia, że kodeina stosowana pooperacyjnie u dzieci po zabiegu usunięcia migdałka podniebiennego i (lub) gardłowego w obturacyjnym bezdechu śródsennym, prowadzi do rzadkich, lecz zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym do zgonu (patrz także punkt 4.3). Wszystkie dzieci otrzymywały kodeinę w dawkach, które były w odpowiednim zakresie dawek; jednak istnieją dowody, że te dzieci bardzo szybko, albo szybko metabolizują kodeinę do morfiny.

#### Dzieci z zaburzeniami czynności układu oddechowego

Nie zaleca się stosowania kodeiny u dzieci, u których czynność oddechowa może być zaburzona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi zaburzeniami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielonarządowymi urazami lub rozległymi zabiegami chirurgicznymi. Czynniki te mogą nasilać objawy toksyczności morfiny.

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Substancja czynna produktu - ibuprofen, wiąże się z występowaniem poniższych interakcji między lekami:

**Należy unikać stosowania produktu z poniższymi lekami:**

- **Kwas acetylosalicylowy**

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i ibuprofenu nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1).

- **Inne NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2**

Należy unikać równoczesnego stosowania dwóch lub więcej NLPZ, ze względu na możliwe zwiększenie ryzyka występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

**Produkt powinien być stosowany ostrożnie z poniższymi lekami:**

- **Leki przeciwzakrzepowe:** NLPZ mogą nasilać efekt działania leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4).
- **Leki przeciwnadciśnieniowe (inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II) oraz leki moczopędne:** NLPZ mogą osłabiać działanie tych leków. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II i leków hamujących cyklooksigenazę może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Interakcje te należy rozważyć u chorych przyjmujących koksylby jednocześnie z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane ostrożnie, szczególnie u osób starszych. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko nefrotoksyczności NLPZ.
- **Kortykosteroidy:** Zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- **Leki przeciwpłytkowe i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI):** Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również występowanie zespołu serotoninowego podczas jednoczesnego stosowania leków serotoninergicznych, w tym tryptanów, selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z opioidami w zalecanych dawkach.
- **Glikozydy nasercowe:** NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać GFR i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.
- **Lit i metotreksat:** Dowiedziono, że niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą powodować zwiększenie stężenia w osoczu zarówno litu jak i metotreksatu; zaleca się kontrolę litu w surowicy.
- **Cyklosporyna:** Zwiększenie ryzyka nefrotoksyczności.
- **Mifepryston:** Nie należy stosować NLPZ w okresie 8-12 dni po podaniu mifeprystonu, ponieważ mogą one osłabiać działanie mifeprystonu.
- **Takrolimus:** Stosowanie NLPZ jednocześnie z takrolimusem może zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego.
- **Zydowudyna:** Podczas stosowania NLPZ jednocześnie z zydowudyną zwiększa się ryzyko toksycznego działania na układ krwiotwórczy. Istnieją dane wskazujące na zwiększone ryzyko krwawienia do stawów oraz powstawania krwiaków u HIV-pozytywnych pacjentów z hemofilią otrzymujących jednocześnie leczenie zydowudyną i ibuprofenem.
- **Antybiotyki chinolonowe:** Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

**Substancja czynna produktu - kodeina, wiąże się z występowaniem poniższych reakcji między lekami:**

- **Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO):** Depresja OUN lub pobudzenie może wystąpić, jeśli kodeina jest stosowana u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminoooksydazy lub w okresie dwóch tygodni od zakończenia leczenia tymi inhibitorami.
- **Moklobemid:** Ryzyko przełomu nadciśnieniowego.
- **Hydroksyzyna:** Jednoczesne stosowanie hydroksyzyny (lek przeciwlękowy) z kodeiną może spowodować zwiększenie działania przeciwbólowego, jak również nasilenie depresji OUN, działanie uspokajające i hipotensyjne.
- **Depresanty ośrodkowego układu nerwowego:** Działanie depresyjne kodeiny ulega



wzmocnieniu przez depresanty ośrodkowego układu nerwowego, takie jak inne opioidy, alkohol, środki znieczulające, nasenne, uspokajające, przeciwpsychotyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i pochodne fenotiazyny.

- **Gabapentynoidy (gabapentyna i pregabalina):** Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Nurofen Plus i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon (patrz punkt 4.4).
- **Abirateron:** Abirateron może zmniejszać działanie przeciwbólowe kodeiny poprzez hamowanie CYP2D6
- **Leki moczopędne i leki przeciwnadciśnieniowe:** Hipotensyjne działanie leków moczopędnych i przeciwnadciśnieniowych może ulec wzmocnieniu, jeśli są one stosowane jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi.
- **Leki przeciwbiegunkowe i przeciwperystaltyczne:** Jednoczesne stosowanie kodeiny z lekami przeciwbiegunkowymi i przeciwperystaltycznymi, takimi jak loperamid i kaolin może zwiększać ryzyko ciężkich zaparć.
- **Leki przeciwmuskarynowe:** Jednoczesne stosowanie leków przeciwmuskarynowych lub leków o działaniu muskarynowym, np. atropiny i niektórych leków przeciwdepresyjnych może powodować zwiększone ryzyko ciężkich zaparć, co może prowadzić do porażennej niedrożności jelit i (lub) zatrzymywania moczu.
- **Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe:** Działanie hamujące układ oddechowy wywoływane przez leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe może zwiększać depresyjny wpływ opioidowych leków przeciwbólowych na ośrodkowy układ nerwowy.
- **Chinidyna:** Chinidyna może hamować działanie przeciwbólowe kodeiny.
- **Meksyletyna:** Kodeina może opóźniać wchłanianie meksyletyny i tym samym zmniejszać jej działanie przeciwartemiczne.
- **Metoklopramid, cisapryd i domperidon:** Kodeina może antagonizować wpływ metoklopramidu, cisaprydu i domperidonu na układ pokarmowy.
- **Cymetydyna:** Cymetydyna hamuje metabolizm opioidowych leków przeciwbólowych i prowadzi do zwiększenia ich stężenia w osoczu.
- **Nalokson:** Nalokson antagonizuje działanie przeciwbólowe oraz depresyjny wpływ opioidowych leków przeciwbólowych na układ nerwowy i oddechowy. Naltrekson blokuje również działanie terapeutyczne opioidów.
- **Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:** Opioidowe leki przeciwbólowe wpływają na wyniki szeregu badań laboratoryjnych, włączając stężenie amylazy, lipazy, bilirubiny, aktywność fosfatazy alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej w osoczu. Opioidy mogą wpływać na badania opróżniania żołądka, ponieważ powodują opóźnienie opróżniania żołądka, a także na badania obrazowe dróg żółciowych przy użyciu technetu Tc 99m disofeniny, ponieważ leczenie opioidami może powodować skurcz zwieracza Oddiego i zwiększać ciśnienie w drogach żółciowych.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

##### **KODEINA:**

Nurofen Plus zawiera kodeinę. Ze względu na zawartość kodeiny, produkt leczniczy jest przeciwwskazany w trakcie całej ciąży.

##### **IBUPROFEN:**

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpłynąć na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia oraz występowania wad wrodzonych serca i wytrzewienia wskutek zastosowania inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Ryzyko bezwzględne wad układu krążenia wzrastało z wartości poniżej 1% do około 1,5 %. Uważa się, że ryzyko wzrasta wraz z dawką oraz czasem trwania leczenia.

Wykazano, że u zwierząt podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększenie częstości przed- i poimplantacyjnych strat ciąży oraz obumarcia zarodka i płodu. Ponadto u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy opisywano zwiększoną częstość występowania różnorodnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy stosować ibuprofenu, o ile nie jest to wyraźnie konieczne. Jeśli ibuprofen stosowany jest u kobiety starającej się zajść w ciążę lub w pierwszym bądź drugim trymestrze ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę przez możliwie najkrótszy okres.

W trzecim trymestrze ciąży, podanie któregośkolwiek z inhibitorów syntezy prostaglandyn może narażać płód na:

- działanie toksyczne na układ krążenia i oddechowy (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
- zaburzenia czynności nerek, mogące przejść w niewydolność nerek z małowodziem;

matkę i noworodka, pod koniec ciąży, na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne mogące ujawnić się nawet po bardzo małych dawkach;
- zahamowanie skurczów macicy, powodujące opóźnienie lub wydłużenie porodu.

W związku z powyższym, ibuprofen jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży. Jednakże ze względu na zawartość **kodeiny**, produkt leczniczy jest przeciwwskazany **w trakcie całej ciąży**.

### **Karmienie piersią**

Ibuprofen i jego metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią w niewielkim stężeniu (0,0008% zastosowanej dawki). Do tej pory nie są znane jakiegokolwiek szkodliwe skutki dla niemowląt.

Nurofen Plus jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3). W zalecanych dawkach leczniczych, kodeina i jej aktywny metabolit mogą być obecne w mleku matki w bardzo małych dawkach i jest mało prawdopodobne, aby miały niepożądany wpływ na dziecko karmione piersią. Jednak, jeśli pacjentka ma bardzo szybki metabolizm z udziałem CYP2D6, w mleku matki mogą występować większe stężenia aktywnego metabolitu – morfiny, i w bardzo rzadkich przypadkach mogą wywołać u dziecka objawy toksyczności opioidów, które mogą prowadzić do zgonu.

### **Płodność**

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn (np. ibuprofen) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest odwracalne i ustępuje po zakończeniu leczenia. Patrz punkt 4.4 dotyczący płodności u kobiet.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą upośledzać funkcje psychiczne i powodować zaburzenia widzenia, uczucie senności i zawroty głowy. Rzadko występujące działania niepożądane to drgawki, omamy, niewyraźne lub podwójne widzenie i niedociśnienie ortostatyczne. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w razie wystąpienia takich objawów.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Wykaz poniższych działań niepożądanych zawiera te, które występowały podczas krótkotrwałego stosowania ibuprofenu i kodeiny w dawkach dostępnych bez recepty (maksymalnie 1200 mg na dobę). Podczas długotrwałego leczenia przewlekłych schorzeń mogą wystąpić dodatkowe działania niepożądane.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ibuprofenu i kodeiny przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość ich występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawione są według malejącej ciężkości.

<b>Grupa układów narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu krwiotwórczego <sup>1</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość z pokrzywką i świądem <sup>2</sup>
	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje nadwrażliwości. Objawy mogą obejmować: obrzęk twarzy, języka lub krtani, duszność, częstoskurcz, spadek ciśnienia krwi (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy lub ciężki wstrząs) <sup>2</sup> .
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Zmniejszenie apetytu, hipokaliemia <sup>3</sup>
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Depresja, omamy, splątanie, uzależnienie, zmiany nastroju, niepokój, koszmary senne, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Bóle głowy
	Bardzo rzadko	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych <sup>4</sup>
	Częstość nieznana	Zawroty głowy, senność, drgawki, zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, dyskinetyza, pobudzenie i szumy uszne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Niewydolność serca i obrzęk <sup>5</sup>
	Częstość nieznana	Bradykardia, kołatanie serca <sup>5</sup> , zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze <sup>5</sup>
	Częstość nieznana	Hipotonia ortostatyczna <sup>5</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Częstość nieznana	Reaktywność dróg oddechowych, w tym astma, skurcz oskrzeli, duszność <sup>2</sup> Depresja oddechowa, zahamowanie kaszlu
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Ból brzucha, nudności i niestrawność <sup>6</sup>
	Rzadko	Biegunka, wzdęcia, zaparcia, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka
	Bardzo rzadko	Wrzody trawienne, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, smoliste stolce i krwawe wymioty <sup>7</sup> , owrzodzenie jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego oraz choroby Crohna <sup>8</sup> , suchość błony śluzowej jamy ustnej

	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia wątroby
	Częstość nieznana	Kolka żółciowa, zaburzenie czynności zwieracza Oddiego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka skórna <sup>2</sup>
	Bardzo rzadko	Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) (w tym rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka <sup>2</sup> )
	Częstość nieznana	Nagłe zaczerwienienie twarzy, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP), reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Szttywność mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Ostra niewydolność nerek <sup>9</sup>
	Częstość nieznana	Kolka moczowodowa, nerkowa kwasica cewkowa <sup>3</sup> , bolesne oddawanie moczu <sup>10</sup>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Częstość nieznana	Hipotermia, nadmierna potliwość, drażliwość, zmęczenie, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

### Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Nurofen Plus, nawet w dawkach terapeutycznych, może prowadzić do uzależnienia. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u danego pacjenta, dawki i czasu leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

### Opis wybranych działań niepożądanych

<sup>1</sup> Przykłady obejmują: niedokrwistość, leukopenię, trombocytopenię, pancytopenię i agranulocytozę. Pierwszymi objawami są gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, objawy grypopodobne, zmęczenie, krwawienie (np. siniaki, wybroczyny, plamica, krwawienie z nosa).

<sup>2</sup> Reakcje nadwrażliwości, które mogą obejmować: (a) nieswoiste reakcje alergiczne i anafilaksję, (b) zaburzenia dróg oddechowych, włączając astmę, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli i duszność lub (c) rozmaite reakcje skórne, w tym świąd, pokrzywkę, plamicę, obrzęk naczynioruchowy oraz rzadziej, złuszczone i pęcherzowe dermatozy, w tym toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy.

<sup>3</sup> W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie nerkowej kwasicy cewkowej i hipokaliemii, zwykle po długotrwałym stosowaniu składnika produktu - ibuprofenu w dawkach większych niż zalecane, w następstwie uzależnienia od składnika produktu - kodeiny.

<sup>4</sup> Patogeneza polekowego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych nie została w pełni poznana. Jednakże dostępne dane dotyczące zależnego od NLPZ aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wskazują na reakcje nadwrażliwości (ze względu na czasowy związek z

przyjmowaniem leku oraz ustępowanie objawów po odstawieniu leku). Warto zauważyć, że u pacjentów z istniejącymi chorobami autoimmunologicznymi (np. toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) podczas leczenia ibuprofenem odnotowano pojedyncze przypadki objawów występujących w aseptycznym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (takich jak sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka, dezorientacja).

<sup>5</sup> Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).

<sup>6</sup> Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego.

<sup>7</sup> Czasem ze skutkiem śmiertelnym, szczególnie u osób w podeszłym wieku.

<sup>8</sup> Patrz punkt 4.4.

<sup>9</sup> Szczególnie przy długotrwałym użyciu, związana ze wzrostem stężenia mocznika w surowicy krwi, wzrostem sodu w osoczu i obrzękiem. Obejmuje również martwicę brodawek nerkowych.

<sup>10</sup> Zwiększenie częstotliwości, zmniejszenie ilości oddawanego moczu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

U dzieci spożycie dawki większej niż 400 mg na kg mc. może wywołać objawy. U osób dorosłych efekt odpowiedzi na dawkę jest mniej jednoznaczny. Okres półtrwania w przypadku przedawkowania wynosi 1,5-3 godziny. Zgłaszano przypadki zgonów z powodu przedawkowania kodeiny po przyjęciu dawek powyżej 500 mg. Z uwagi na względne stężenie poszczególnych substancji czynnych w produkcie i ich odpowiednie progi toksyczności, należy oczekiwać, że działanie toksyczne kodeiny po przedawkowaniu wystąpi przed działaniem toksycznym ibuprofenu.

### **Objawy**

U większości pacjentów przyjmujących klinicznie znaczące dawki NLPZ mogą wystąpić: nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub rzadziej biegunka. Mogą także wystąpić: szumy uszne, ból głowy i krwawienie żołądkowo-jelitowe. Ciężkie zatrucie wpływa na ośrodkowy układ nerwowy i objawia się sennością, a bardzo rzadko także pobudzeniem i dezorientacją lub śpiączką. Bardzo rzadko mogą wystąpić napady drgawkowe. Podczas ciężkich zatruc może wystąpić kwasica metaboliczna, a czas protrombinowy (ang. INR) może być wydłużony, prawdopodobnie w wyniku zakłócenia działania czynników krzepnięcia krążących we krwi. Może wystąpić: ostra niewydolność nerek lub uszkodzenie wątroby.

Długotrwałe stosowanie w dawkach większych niż zalecane może prowadzić do ciężkiej hipokaliemii i nerkowej kwasicy cewkowej. Objawy mogą obejmować osłabienie stanu świadomości i uogólnione osłabienie (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8).

U pacjentów z astmą może wystąpić zaostrzenie objawów astmy.

Najczęstsze objawy przedawkowania kodeiny to nudności i wymioty. W przypadku znacznego przedawkowania kodeiny może wystąpić niewydolność oddechowa, drażliwość, drgawki, niedociśnienie, tachykardia i utrata świadomości. Jednoczesne przyjęcie innych środków uspokajających, w tym alkoholu, może nasilać wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. Źrenice mogą być szpilkowate.

### **Leczenie**

Nie ma swoistego antidotum. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować czynność serca i kontrolować objawy czynności życiowych, o ile są stabilne. Należy rozważyć podanie doustnie węgla aktywnego w ciągu 1 godziny od przyjęcia potencjalnie toksycznej dawki, tj. ponad 350 mg kodeiny lub u dziecka, ponad 5 mg kodeiny na kg masy ciała. W przypadku wystąpienia częstych lub przedłużających się napadów drgawkowych, należy podać dożylnie diazepam lub lorazepam. W przypadku pacjentów z astmą należy podać produkty rozszerzające oskrzela.

W razie ciężkiego zahamowania czynności OUN, konieczne może być zastosowanie wspomaganego oddychania, podawanie tlenu oraz pozajelitowo naloksonu. Należy uwzględnić potrzebę wyrównania zaburzeń równowagi elektrolitowej. Nalokson jest kompetycyjnym antagonistą o krótkim okresie półtrwania, toteż może być konieczne podawanie dużych, powtarzających się dawek u pacjentów z ciężkim zatruciem. Należy obserwować pacjenta przez co najmniej cztery godziny po spożyciu produktu leczniczego, lub przez osiem godzin, jeśli przyjęty został produkt leczniczy o przedłużonym uwalnianiu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego, ibuprofen w połączeniach.  
Kod ATC: M 01 AE 51

Ibuprofen jest pochodną kwasu propionowego o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym oraz przeciwgorączkowym. Ibuprofen należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych i jego działanie polega na hamowaniu aktywności syntetazy prostaglandyn. Ibuprofen odwracalnie hamuje agregację płytek.

Wykazano, że działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe ibuprofenu rozpoczyna się w ciągu 30 minut od przyjęcia produktu.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Niektóre badania farmakodynamiczne wykazały, że po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu (400 mg) w ciągu 8 godzin przed podaniem dawki kwasu acetylosalicylowego o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), lub 30 minut po jej podaniu, występuje osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 4.5).

Kodeina jest opioidowym lekiem przeciwbólowym, działającym na ośrodkowe receptory opioidowe; uważa się jednak, że kodeina wykazuje aktywność farmakologiczną głównie dzięki biotransformacji do morfiny.

Skojarzenie dobrze tolerowanego leku przeciwbólowego o działaniu obwodowym z lekiem przeciwbólowym o działaniu ośrodkowym, zapewnia optymalne zmniejszanie bólu z niewielkim ryzykiem występowania działań niepożądanych.

Kodeina jest działającym ośrodkowo słabym analgetykiem. Kodeina działa poprzez receptory opioidowe  $\mu$ , choć kodeina ma małe powinowactwo do tych receptorów, a jej działanie przeciwbólowe jest wynikiem przekształcenia do morfiny. Wykazano, że kodeina, szczególnie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol, jest skuteczna w leczeniu ostrego bólu nocytywnego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu, ibuprofen ulega wchłonięciu i dystrybucji w organizmie. Wydalanie przez nerki jest całkowite.

Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po upływie 45 minut od przyjęcia dawki na czczo. W razie przyjęcia produktu z jedzeniem, maksymalne stężenie występuje po upływie 1 do 2 godzin. Czasy te mogą różnić się w zależności od postaci farmaceutycznej.

Okres półtrwania ibuprofenu wynosi około 2 godziny.

Fosforan kodeiny jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po upływie około jednej godziny. Okres półtrwania w osoczu wynosi od 3 do 4 godzin, a wydalanie zachodzi głównie z moczem.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak jest przedklinicznych danych istotnych dla bezpieczeństwa konsumenta.

# **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa

Skrobia żelowana

Hypromeloza

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Talk

Tusz do nadruku: Opaspray white M-1-7111B (tytanu dwutlenek (E 171), hypromeloza)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/PCV/PVDC w tekturowym pudełku.

12 szt. (1 blister po 12 szt.)

24 szt. (2 blistry po 12 szt.)

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Nie dotyczy.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Reckitt Benckiser (Poland) S.A.  
ul. Okunin 1  
05-100 Nowy Dwór Mazowiecki

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 9622

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	08 listopada 2002 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	29 września 2008 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06.11.2024