

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Для короткочасного лікування гострого, помірного болю, який не купірується іншими анальгетиками, такими як парацетамол, ібупрофен або ацетилсаліцилова кислота (зокрема головний біль, мігрень, періодичний біль, зубний біль, невралгія, ревматичний і м'язовий біль, біль у спині).

За даними ВООЗ протягом останніх років у всьому світі спостерігають виражену тенденцію росту захворювань, проявом яких є больовий синдром (Матюха Л.Ф., 2015). Щорічно у світі на больовий синдром страждає майже кожна п'ята працездатна людина. Понад 75 % населення зазнають щоденний біль, із них приблизно 25 % – гострий біль. У структурі больових синдромів перше місце посідає біль у спині (32 %), друге й третє – біль у суглобах (24 %) та головний біль (16 %) відповідно (Кочуєв Г.І., Зайченко Г.В., 2019). Поширеність мігрені знаходиться у діапазоні 5–25 %. У країнах Європи у структурі головного болю мігрень займає перше місце (Орос М.М., Главацьких Х.С., 2018). За даними різних авторів менструальний біль зустрічається у 9–80 % жінок із менструаціями. Зубний біль супроводжує більшість патологічних процесів у ротовій порожнині. За результатами опитування 2016–2017 рр. вітчизняних лікарів-стоматологів основною причиною звернень пацієнтів за стоматологічною допомогою був больовий синдром (28 %) (Мазур І.П., 2018).

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Для короткочасного лікування гострого, помірного болю, який не купірується іншими анальгетиками, такими як парацетамол, ібупрофен або ацетилсаліцилова кислота (зокрема головний біль, мігрень, періодичний біль, зубний біль, невралгія, ревматичний і м'язовий біль, біль у спині).

Результатами дослідження було доведено, що застосування пацієнтам з болем після стоматологічних втручань лікарського засобу, який містить ібупрофен (400 мг) та кодеїн (20 мг), у порівнянні з монотерапією ібупрофеном (400 мг) є більш ефективним за вираженістю знеболювального ефекту та тривалістю дії (McQuay HJ, 1989). За результатами іншого дослідження застосування пацієнтам з гострим зубним болем комбінованого анальгетика, що містить ібупрофен (400 мг) та кодеїн (20 мг), є більш ефективним у порівнянні з полікомпонентним знеболювальним засобом, що містить парацетамол, кодеїн і кофеїн (McQuay HJ, 1992).

За результатами клінічного дослідження за участю 30 пацієнтів віком від 16 до 68 років з гострим больовим синдромом сильної або помірної інтенсивності, з яких 26 пацієнтів були з гострим післяопераційним болем або болем, пов'язаним із травмою

опорно-рухового апарату, та 4 пацієнта з хронічним болем, що загострився, застосування комбінованого лікарського засобу, який містить ібупрофен та кодеїн, було ефективним (Nikoda V.V., Mayachkin R.B., 2002).

За результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого перехресного дослідження застосування ібупрофену було ефективним у лікуванні дорослих пацієнтів (n = 25) віком від 18 до 70 років з гострими нападами мігрені (Reldar K. et al., 2009).

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Будь-яких прогалин у знаннях про ефективність застосування лікарського засобу БІФОК® ІС у цільовій популяції за затвердженим показанням немає.

Пацієнти, які мають дефіцит ферменту CYP2D6, за участю якого кодеїн у печінці перетворюється у морфін, або пацієнти, у яких CYP2D6 повністю відсутній, мають підвищений ризик неефективного лікування болю кодеїном, оскільки знеболювальний ефект кодеїну обумовлений його перетворенням у морфін. До 7 % кавказького населення може мати цю особливість біотрансформації кодеїну у печінці.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції підвищеної чутливості (Реакції гіперчутливості).	При застосуванні лікарського засобу БІФОК® ІС можуть виникнути реакції підвищеної чутливості, включаючи потенційно летальні реакції у вигляді утрудненого дихання, набряку шкіри, підшкірної клітковини та слизових оболонок, який може поширюватися на язик, гортань та трахею (<i>ангіоневротичний набряк</i>), а також у вигляді папул та пухирів з наступним відшаруванням та відмиранням клітин шкіри (<i>синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз</i>) та еритематозних короподібних висипів (<i>DRESS-синдром</i>). Можливий розвиток реакцій підвищеної чутливості, що пов'язані зі звуженням артерій, які кровопостачають серцевий м'яз (<i>коронарні артерії</i>), що потенційно може призвести до гострого порушення	Застосування лікарського засобу БІФОК® ІС протипоказане пацієнтам з підвищеною чутливістю до <ul style="list-style-type: none"> ➤ ібупрофену, ➤ кодеїну або інших опіїодних аналгетиків, ➤ будь-якого іншого компонента лікарського засобу (див. розділ «Склад» інструкції для медичного застосування лікарського засобу). При перших ознаках розвитку реакції підвищеної чутливості слід припинити прийом лікарського засобу та звернутися до лікаря.

	кровообігу серцевого м'яза та його ураження (<i>інфаркт міокарда</i>).	
<p>Стан, при якому система кровообігу не здатна забезпечити органи й тканини необхідною для їх нормального функціонування кількістю крові (<i>серцева недостатність</i>), ураження серцевого м'яза, викликане гострим порушенням його кровообігу (<i>інфаркт міокарда</i>).</p>	<p>При застосуванні ібупрофену (<i>діюча речовина лікарського засобу</i>) підвищується ризик порушення функції серця, що призводить до неповноцінного кровообігу органів і тканин організму (<i>серцева недостатність</i>).</p> <p>Застосування ібупрофену, особливо у високих дозах і протягом тривалого періоду, може бути пов'язаним із незначним підвищенням ризику ураження серцевого м'яза, викликаного гострим порушенням його кровообігу (<i>інфаркт міокарда</i>).</p> <p>Підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень мають пацієнти</p> <ul style="list-style-type: none"> – з захворюваннями серця у минулому, – з захворюваннями серцево-судинної системи, – з підвищеним рівнем ліпідів у плазмі крові (<i>гіперліпідемія</i>), – з цукровим діабетом, <p>а також</p> <ul style="list-style-type: none"> – пацієнти, які палять, – пацієнти літнього віку, – пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему або підвищують концентрацію ібупрофену у плазмі крові. 	<p>Застосування лікарського засобу БІФОК® ІС протипоказане пацієнтам з</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ тяжкою серцевою недостатністю, ➤ порушенням згортання крові, ➤ з важкими порушеннями функції нирок та/або печінки. <p>Якщо Ви приймаєте інші лікарські засоби, перед початком лікування препаратом БІФОК® ІС повідомте про це свого лікаря.</p> <p><u>Не перевищуйте рекомендовану дозу!</u></p> <p><u>Лікарський засіб призначений тільки для короткочасної терапії, тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 діб!</u></p> <p>У разі появи будь-яких небажаних реакцій необхідно обов'язково звернутися до лікаря.</p>
<p>Гостре пригнічення дихальної активності (<i>Гостра респіраторна депресія</i>).</p>	<p>Через пригнічувальний вплив кодеїну (<i>діюча речовина лікарського засобу</i>) на дихальний центр головного мозку можливий розвиток пригнічення дихання, зокрема можливі порушення дихання, пов'язані зі сном.</p> <p>Ризик підвищується при супутньому застосуванні</p>	<p>Застосування лікарського засобу БІФОК® ІС протипоказане пацієнтам</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ з гострим пригніченням дихальної активності; ➤ з захворюваннями органів дихання (<i>респіраторні захворювання</i>), які супроводжуються

	<p>лікарського засобу</p> <ul style="list-style-type: none"> – з іншими лікарськими засобами, які пригнічують центральну нервову систему; – з трициклічними антидепресантами; – з інгібіторами моноаміноксидази; – з лікарськими засобами, які підвищують концентрацію кодеїну в плазмі крові; – з алкоголем. 	<p>задишкою, порушенням прохідності дихальних шляхів (<i>обструктивний синдром</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ з бронхіальною астмою (під час астматичного нападу); ➤ з черепно-мозковими травмами; ➤ з епілепсією; ➤ з тяжкими порушеннями функції нирок; ➤ у стані алкогольного сп'яніння та ➤ пацієнтам, які мають надшвидку біотрансформацію з участю CYP2D6. <p>Якщо Ви приймаєте інші лікарські засоби, перед початком лікування препаратом БІФОК® ІС повідомте про це свого лікаря.</p> <p><u>Не перевищуйте рекомендовану дозу!</u> <u>Лікарський засіб призначений тільки для короткочасної терапії, тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 дів!</u></p> <p>У разі появи будь-яких небажаних реакцій необхідно обов'язково звернутися до лікаря.</p>
<p>Порушення структурно-функціональної цілісності тканин нирок (Ниркова недостатність).</p>	<p>Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ), у тому числі препарати ібупрофену, погіршують нирковий кровотік та чинять прямий токсичний вплив на тканини нирок, внаслідок чого можливий розвиток гострої ниркової недостатності.</p> <p>Найвищий ризик розвитку ниркової</p>	<p>Застосування лікарського засобу БІФОК® ІС протипоказане</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок та/або печінки та ➤ пацієнтам, які зневоднені внаслідок блювання, діареї

	<p>недостатності мають</p> <ul style="list-style-type: none"> – пацієнти з порушеннями функції нирок та/або печінки, – пацієнти, які зневоднені внаслідок блювання, діареї чи недостатнього вживання рідини, – пацієнти літнього віку, – пацієнти, які приймають сечогінні лікарські засоби чи лікарські засоби, що чинять нефротоксичну дію або підвищують концентрацію ібупрофену у плазмі крові, – пацієнти, які приймають препарати ібупрофену протягом тривалого періоду у дозах, які перевищують рекомендовані. 	<p>чи недостатнього вживання рідини.</p> <p>Якщо Ви приймаєте інші лікарські засоби, перед початком лікування препаратом БІФОК® ІС повідомте про це свого лікаря.</p> <p><u>Не перевищуйте рекомендовану дозу!</u></p> <p><u>Лікарський засіб призначений тільки для короткочасної терапії, тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 днів!</u></p> <p>Тривале застосування ібупрофену у дозах, які перевищують рекомендовані, може призвести до тяжкого порушення функції нирок, ознаками якого є пригнічення свідомості та загальна слабкість.</p> <p>Під час лікування препаратом вживайте достатню кількість рідини, щоб уникнути зневоднення, що може призвести до посилення негативного впливу препарату на нирки.</p> <p>У разі появи будь-яких небажаних реакцій необхідно обов'язково звернутися до лікаря.</p>
<p>Порушення цілісності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ерозії) та кровотечі.</p>	<p>НПЗЗ, у тому числі препарати ібупрофену, чинять пошкоджувальну дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що призводить до появи виразок, які можуть ускладнюватися кровотечею чи перфорацією.</p> <p>Шлунково-кишкова кровотеча, виразка чи наскрізний отвір у стінці</p>	<p>Застосування лікарського засобу БІФОК® ІС протипоказане</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ пацієнтам з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки / кровотечею в активній формі; ➤ пацієнтам, які мали кровотечу у минулому,

	<p>ШКТ (<i>перфорація</i>) можуть виникнути <u>на будь-якому етапі лікування</u> НПЗЗ незалежно від наявності перенесених тяжких захворювань ШКТ.</p> <p>Ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі, виразки чи перфорації ШКТ підвищується</p> <ul style="list-style-type: none"> – зі збільшенням дози НПЗЗ, – у пацієнтів, які мали виразку ШКТ у минулому, – у пацієнтів літнього віку, – у пацієнтів, які приймають лікарські засоби, що сприяють кровотечі та/або мають пошкоджувальний вплив на слизову оболонку ШКТ або підвищують концентрацію ібупрофену в плазмі крові. 	<p>виразку чи перфорацію ШКТ, у тому числі пов'язану з попередньою терапією НПЗЗ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ пацієнтам з порушенням згортання крові; ➤ пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок та/або печінки та ➤ пацієнтам з запальними захворюваннями кишечника. <p>Якщо Ви застосовуєте інші лікарські засоби, перед початком лікування препаратом БІФОК® ІС повідомте про це свого лікаря. <u>Не перевищуйте рекомендовану дозу!</u> <u>Лікарський засіб призначений тільки для короткочасної терапії, тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 дб!</u></p> <p>У разі появи будь-яких незвичайних симптомів з боку черевної порожнини, зокрема на початку лікування препаратом, обов'язково повідомте про це лікаря.</p>
<p>Зниження вираженості терапевтичної відповіді на неодноразово застосований лікарський засіб та розвиток залежності (Розвиток толерантності та залежності).</p>	<p>При тривалому прийомі кодеїну вираженість його знеболювального ефекту знижується або терапевтичний ефект не проявляється при застосуванні раніше ефективної дози (<i>розвиток толерантності</i>).</p> <p>Тривале застосування кодеїну призводить до розвитку фізичної та психологічної залежності.</p> <p>Ризик розвитку залежності підвищений</p> <ul style="list-style-type: none"> – у пацієнтів із наявністю 	<p>Якщо в минулому Ви зловживали будь-якими психоактивними речовинами, повідомте про це свого лікаря перед початком лікування препаратом БІФОК® ІС. <u>Тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 дб!</u> <u>Після припинення прийому кодеїну толерантність знижується швидко, тому повторне застосування раніше</u></p>

	<p>в особистому або сімейному анамнезі (батьків або братів і сестер) розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин (включаючи розлади, пов'язані із вживанням алкоголю),</p> <ul style="list-style-type: none"> – у пацієнтів, які вживають тютюнові вироби, – у пацієнтів з іншими психічними розладами в анамнезі (наприклад, великий депресивний розлад, тривожний розлад та розлади особистості). <p>Пов'язаний із розвитком залежності від кодеїну тривалий прийом препарату, який містить комбінацію кодеїну та ібупрофену, особливо у дозах, які перевищують рекомендовані, може призвести до серйозних клінічних наслідків (включаючи летальні випадки), які обумовлені прийомом ібупрофену у складі комбінованого препарату. Зокрема повідомляли про випадки перфорацій ШКТ, шлунково-кишкових кровотеч, тяжких порушень функції нирок.</p>	<p><u>припустимої дози може виявитися летальним!</u></p> <p>У разі появи ознак розвитку фізичної та психологічної залежності необхідно обов'язково звернутися до лікаря.</p>
<p>Застосування пацієнтам, які мають надшвидку біотрансформацію з участю печінкового ферменту CYP2D6 (Застосування пацієнтам, які мають надшвидкий метаболізм з участю CYP2D6).</p>	<p>Кодеїн у печінці шляхом біотрансформації (<i>метаболізму</i>) з участю ферменту CYP2D6 перетворюється у морфін (<i>активний метаболіт</i>), який може викликати пригнічення дихання.</p> <p>У пацієнтів з надшвидкою біотрансформацією кодеїну у морфін (ця особливість є генетично детермінованою) в плазмі крові встановлюється більш високий рівень морфіну, ніж у пацієнтів, які не мають цю особливість метаболізму. Це може призвести до розвитку потенційно летальних симптомів наркотичного отруєння (<i>опіоїдної токсичності</i>),</p>	<p>Застосування лікарського засобу БІФОК® ІС протипоказане пацієнтам будь-якого віку, які мають надшвидку біотрансформацію з участю CYP2D6.</p>

	у тому числі до виникнення сплутаності свідомості, поверхневого дихання, навіть при застосуванні звичайних доз кодеїну.	
--	---	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Порушення функції печінки.	НПЗЗ, у тому числі препарати ібупрофену, чинять прямий токсичний вплив на тканини печінки, внаслідок чого можливий розвиток порушення функції печінки. Кодеїн може спричинити спазм м'язового клапану, який регулює порційне надходження жовчі із жовчного міхура до дванадцятипалої кишки (<i>сфінктер Oddi</i>), що призводить до збільшення ризику застою жовчі та порушень з боку печінки. У групі високого ризику <ul style="list-style-type: none"> – пацієнти з порушенням функції печінки та/або нирок, – пацієнти літнього віку, – пацієнти, які приймають лікарські засоби, що чинять гепато- та/або нефротоксичну дію або підвищують концентрацію ібупрофену та/або кодеїну в плазмі крові.
Керування транспортними засобами та іншими механізмами під час лікування препаратом.	Під час лікування препаратом, що містить комбінацію кодеїн/ібупрофен, можливе виникнення таких ефектів як запаморочення, сонливість, седация, сплутаність свідомості, галюцинації, розлади зору або судоми, які можуть негативно впливати на здатність управління транспортними засобами та іншими механізмами.
Регулярне застосування лікарського засобу з метою отримання позитивних емоційних переживань, тобто не в лікувальних цілях (Зловживання лікарським засобом).	Кодеїн може викликати ейфорію. Зловживання кодеїном тісно пов'язано з розвитком стійкої фізичної та психологічної залежності (<i>див. інформацію щодо ризику «Розвиток толерантності та залежності»</i>).
Застосування у період вагітності або годування груддю.	<u>Період вагітності</u> <u>Ібупрофен</u> Ібупрофен пригнічує синтез простагландинів (біологічно активних речовин, близьких за своєю дією до гормонів), що може негативно вплинути на перебіг вагітності та/або розвиток ембріона/плода.

	<p>Введення тваринам речовин, які пригнічують синтез простагландинів, призводить до:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ збільшення частоти загибелі ембріонів до та після їх прикріплення до стінки матки (<i>пре- та постімплантаційні втрати</i>); ➤ підвищення смертності ембріонів/плодів (<i>ембріо-фетальна смертність</i>); ➤ підвищення частоти виникнення вад розвитку, у тому числі аномалій серцево-судинної системи [при введенні у період формування органів зародку (<i>період органогенезу</i>)]. <p>Відповідно до результатів епідеміологічних досліджень застосування препаратів, які пригнічують синтез простагландинів, на ранніх термінах вагітності збільшує ризик мимовільного абортів, виникнення вад розвитку серця і розвитку дефекту черевної стінки, пов'язаного з випинанням внутрішніх органів черевної порожнини (<i>гастрошизис</i>).</p> <p>Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування ібупрофену може спричинити дефіцит навколоплідних вод (<i>олігогідрамніон</i>) через порушення функції нирок у плода. Також повідомляли про звуження артеріальної протоки у плода після застосування ібупрофену у II триместрі вагітності.</p> <p>Застосування будь-якого лікарського засобу, який пригнічує синтез простагландинів, у III триместрі вагітності може спричинити</p> <p><u>у плода:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – виникнення токсичного впливу на серцево-судинну систему; – порушення функції нирок; <p><u>у матері та новонародженого, а також наприкінці вагітності:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – збільшення часу кровотечі, пригнічення активності згортання крові і перешкоджання тромбоутворенню (<i>антиагрегантний ефект</i>), що може спостерігатися навіть при застосуванні препарату у низьких дозах; – пригнічення скоротливої активності матки, що призводить до затримки розвитку пологової діяльності або до затяжних пологів. <p><u>Кодеїн</u></p> <p>Кодеїн перетинає плацентарний бар'єр та може чинити негативний вплив на внутрішньоутробний розвиток плода. Повідомляли про можливий зв'язок між виникненням у немовлят вад дихальної системи та серця і застосуванням кодеїну у I триместрі вагітності.</p> <p>Регулярне застосування кодеїну під час вагітності може спричинити розвиток залежності у плода та синдром відміни у новонародженого.</p>
--	--

	<p>Застосування кодеїну під час пологів може пригнічувати дихання у новонародженого.</p> <p><u>Період годування груддю</u></p> <p>При застосуванні у звичайних дозах кодеїн і його активний метаболіт (морфін) можуть бути присутніми у грудному молоці у дуже низьких концентраціях, що навряд чи може чинити негативний вплив на немовля, яке годують груддю. Однак, якщо жінка має надшвидкий метаболізм з участю CYP2D6, у грудному молоці може встановлюватися більш високий рівень морфіну, що може спричинити потенційно летальні симптоми опіоїдної токсичності у немовляти (див. інформацію щодо ризику «Застосування пацієнтам, які мають надшвидку біотрансформацію з участю печінкового ферменту CYP2D6»).</p>
Застосування дітям з факторами ризику розвитку порушення функції дихання (Застосування дітям зі скомпрометованою дихальною функцією).	<p>Можливий розвиток потенційно летальних симптомів опіоїдної токсичності при застосуванні кодеїну дітям, у яких дихальна функція може бути скомпрометована нервово-м'язовими порушеннями, тяжкими серцевими або респіраторними захворюваннями, інфекціями верхніх дихальних шляхів або легенів, мультитравмами або масштабними хірургічними втручаннями.</p>
Післяопераційне застосування дітям.	<p>Повідомляли, що застосування кодеїну у звичайних дозах дітям після хірургічного видалення мигдалин та/або аденоїдів (тонзилектомії та/або аденоїдектомії) задля запобігання виникненню зупинки дихання під час сну (обструктивного апное під час сну) призводило до життєво небезпечних несприятливих подій, у тому числі з летальним наслідком. Є свідчення того, що ці діти були надшвидкими перетворювачами (метаболізаторами) кодеїну (див. інформацію щодо ризику «Застосування пацієнтам, які мають надшвидкий метаболізм з участю CYP2D6»).</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування дітям віком до 12 років.	Існує ризик розвитку небезпечних для життя небажаних реакцій через непередбачуваний шлях перетворення кодеїну у морфін у дітей віком до 12 років.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу БІФОК® ІС містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться у цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Необхідність проведення додаткових заходів з мінімізації ризиків відсутня.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Необхідність проведення дослідження для вивчення проблем безпеки лікарського засобу БІФОК® ІС або оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків відсутня. Перелік поточних та запланованих додаткових досліджень з фармаконагляду не надається.

Будь-яких прогалин у знаннях про ефективність застосування лікарського засобу БІФОК® ІС у цільовій популяції за затвердженим показанням немає, отже необхідність проведення додаткових досліджень ефективності лікарського засобу у післяреєстраційному періоді відсутня.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментар
1.0	25.03.2019	<p><u>Важливі ідентифіковані ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Серцева недостатність, інфаркт міокарда. ▪ Гостра респіраторна депресія. ▪ Ниркова недостатність. ▪ Ерозії слизової оболонки ШКТ та кровотечі. ▪ Розвиток толерантності та залежності. ▪ Застосування пацієнтам, які мають надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6. <p><u>Важливі потенційні ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Порушення функції печінки. ▪ Керування транспортними засобами та іншими механізмами під час лікування препаратом. ▪ Зловживання лікарським засобом. ▪ Застосування у період вагітності або годування груддю. ▪ Застосування дітям зі скомпрометованою дихальною функцією. ▪ Післяопераційне застосування дітям. <p><u>Відсутня інформація:</u></p>	Немає.

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Застосування дітям віком до 12 років. 	
2.0	30.10.2023	<p><u>Важливі ідентифіковані ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Серцева недостатність, інфаркт міокарда. ▪ Гостра респіраторна депресія. ▪ Ниркова недостатність. ▪ Ерозії слизової оболонки ШКТ та кровотечі. ▪ Розвиток толерантності та залежності. ▪ Застосування пацієнтам, які мають надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6. <p><u>Важливі потенційні ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Порушення функції печінки. ▪ Керування транспортними засобами та іншими механізмами під час лікування препаратом. ▪ Зловживання лікарським засобом. ▪ Застосування у період вагітності або годування груддю. ▪ Застосування дітям зі скомпрометованою дихальною функцією. ▪ Післяопераційне застосування дітям. <p><u>Відсутня інформація:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Застосування дітям віком до 12 років. 	<p>Перелік основних проблем безпеки змін не зазнав.</p> <p><u>Оновлено інформацію щодо рутинних заходів мінімізації ризиків</u></p> <p><u>Важливі ідентифіковані ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Серцева недостатність, інфаркт міокарда. ▪ Гостра респіраторна депресія. ▪ Ниркова недостатність. ▪ Ерозії слизової оболонки ШКТ та кровотечі. ▪ Розвиток толерантності та залежності. ▪ Застосування пацієнтам, які мають надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6. <p><u>Важливі потенційні ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Порушення функції печінки. ▪ Керування транспортними засобами та іншими механізмами під час лікування препаратом. ▪ Зловживання лікарським засобом. ▪ Застосування у період вагітності або годування груддю. ▪ Застосування дітям зі скомпрометованою дихальною функцією. ▪ Післяопераційне застосування дітям. <p><u>Відсутня інформація:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Застосування дітям віком до 12 років.
3.0	24.05.2024	<p><u>Важливі ідентифіковані ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Серцева недостатність, інфаркт міокарда. ▪ Гостра респіраторна депресія. ▪ Ниркова недостатність. 	<p>Перелік основних проблем безпеки змін не зазнав.</p> <p><u>Оновлено інформацію щодо рутинних заходів мінімізації ризиків</u></p> <p><u>Важливі ідентифіковані ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Реакції гіперчутливості.

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ерозії слизової оболонки ШКТ та кровотечі. ▪ Розвиток толерантності та залежності. ▪ Застосування пацієнтам, які мають надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6. <p><u>Важливі потенційні ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Порушення функції печінки. ▪ Керування транспортними засобами та іншими механізмами під час лікування препаратом. ▪ Зловживання лікарським засобом. ▪ Застосування у період вагітності або годування груддю. ▪ Застосування дітям зі скомпрометованою дихальною функцією. ▪ Післяопераційне застосування дітям. <p><u>Відсутня інформація:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Застосування дітям віком до 12 років. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Серцева недостатність, інфаркт міокарда.
3.2	27.10.2025	<p><u>Важливі ідентифіковані ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Серцева недостатність, інфаркт міокарда. ▪ Гостра респіраторна депресія. ▪ Ниркова недостатність. ▪ Ерозії слизової оболонки ШКТ та кровотечі. ▪ Розвиток толерантності та залежності. ▪ Застосування пацієнтам, які мають надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6. <p><u>Важливі потенційні ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Порушення функції печінки. ▪ Керування транспортними 	<p>Перелік основних проблем безпеки змін не зазнав.</p> <p><u>Оновлено інформацію щодо рутинних заходів мінімізації ризиків</u></p> <p><u>Важливі ідентифіковані ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Гостра респіраторна депресія. ▪ Розвиток толерантності та залежності. <p><u>Важливі потенційні ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Порушення функції печінки. ▪ Зловживання лікарським засобом.

		<p>засобами та іншими механізмами під час лікування препаратом.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Зловживання лікарським засобом.▪ Застосування у період вагітності або годування груддю.▪ Застосування дітям зі скомпрометованою дихальною функцією.▪ Післяопераційне застосування дітям. <p><u>Відсутня інформація:</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Застосування дітям віком до 12 років.	
--	--	--	--

Додаток 12. Інші супровідні/допоміжні дані

Перелік літературних джерел, на які є посилання у частині VI

1. Матюха Л.Ф. Больовий синдром, його вплив на організм і підходи до ефективного знеболення у практиці сімейного лікаря. *Укр. мед. часопис*. 2015;4(108):32–35.
2. Кочуєв Г.І., Зайченко Г.В. Діагностика та лікування абдомінального болю: точка зору лікаря і фармацевта. *Здоров'я України*. 2019;20(465):12–13.
3. Орос М.М., Главацьких Х.С. Особливості епідеміології мігрені та її вплив на тактику лікування. *Український медичний часопис*. 2018;1(123):59–63.
4. Мазур І.П. Біль у стоматологічній практиці. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2018;5(426). URL: <https://health-ua.com/article/36043-bl-ustomatologchnj-praktitc>.
5. Codeine 20 mg increases pain relief from ibuprofen 400 mg after third molar surgery. A repeat-dosing comparison of ibuprofen and an ibuprofen-codeine combination / HJ McQuay, D Carroll, PG Watts, RP Juniper, RA Moore / *Pain*. 1989;37(1):7–13.
6. A multiple dose comparison of combinations of ibuprofen and codeine and paracetamol, codeine and caffeine after third molar surgery / HJ McQuay, D Carroll, P Guest, RP Juniper, RA Moore / *Anaesthesia*. 1992;47(8):672–677.
7. Nikoda V.V., Mayachkin R.B. Primenenie analgetika na osnove ibuprofena i kodeina («Nurofen plus») v posleoperacionnom periode [Use of ibuprofen and codeine-based analgesic (Nurofen Plus) in the postoperative period]. *RMZh*. 2002;21: 978.
8. Reldar K, Knut N, Steinar TV. Двойное слепое исследование ибупрофена и плацебо в лечении острых приступов мигрени. *Международный неврологический журнал*. 2009;6(28):22–26. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11415>.