

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КОМПЕТЕНТНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
ИДЕНТИФИКАЦИОНЕН ПРОДУКТ <u>20200090</u>	
Разрешение №	
BG/MA/MP - <u>66961-2</u> 31-10-2020	
Списание №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ношпалгин 400 mg/ 100 mg филмирани таблетки
Nospalgin 400 mg/ 100 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg ибупрофен (*ibuprofen*) и 100 mg кофеин (*caffeine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла продълговата филмирана таблетка с размери 17,8 mm x 8,6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Ношпалгин е показан при възрастни за краткосрочно симптоматично лечение на остра умерена болка, като зъбобол или главоболие (вижте точка 5.1).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За остра до умерена болка се препоръчва еднократно приложение на 400 mg ибупрофен и 100 mg кофеин. Дозирането може да се повтори след 6-8 часа, без да се превишава максималната дневна доза от 1200 mg ибупрофен и 300 mg кофеин. Продължителността на лечението не трябва да надвишава 3 дни.

Ношпалгин не се препоръчва при леки състояния на болка или когато продължителността на лечението надвишава 3 дни. Терапията с едно активно вещество трябва да се разглежда в най-ниската ефективна доза, напр. ибупрофен 200 mg.

Само за краткосрочна употреба.

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез използване на най-ниската ефективна доза за най-кратък период от време, необходима за контролиране на симптомите (вж. точка 4.4).

Препоръчва се пациенти с чувствителен стомах да приемат Ношпалгин с храна.



Специални популации

Възрастни

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти в старческа възраст, поради което не могат да се определи конкретната дозировка. Тъй като пациентите в старческа възраст са изложени на по-висок риск от поява на нежелани реакции към НСПВС и / или към кофеин (вижте точка 4.4), се препоръчва да се наблюдават внимателно.

Бъбречна недостатъчност

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбречната функция, но трябва да се наблюдават с повишено внимание (вж. точка 4.4). (За пациенти с тежка бъбречна недостатъчност вижте точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция, но трябва да се наблюдават с повишено внимание (вижте точка 4.4). (За пациенти с тежка чернодробна дисфункция вижте точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ношпалгин при деца и юноши на възраст под 18 години не е установена. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетката трябва да се поглъща цяла с чаша вода.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към което и да е от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност (т.е. бронхоспазъм, астма, ринит, ангиоедем или уртикария) свързани с приемането на ацетилсалицилова киселина (АСК) и други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС);
- Неясни нарушения в кръвообращението.
- Активна или анамнеза за рецидивираща пептична язва/кървоизлив (два или повече изяви епизода на доказана язва или кървене);
- Анамнеза за стомашно-чревна кървене или перфорация, свързана с предишно лечение с НСПВС;
- Цереброваскуларно или друго активно кървене.
- Тежка сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA).
- Тежка чернодробна недостатъчност; тежка бъбречна недостатъчност
- Трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Тежка дехидратация (причинена от повръщане, диария или недостатъчен прием на течности).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез употреба на най-ниската ефективна доза за възможно най-краткото необходимо време за овладяване на симптоматиката (вижте стомашно-чревен и сърдечно-съдов риск по-долу).

Необходимо е повишено внимание при пациенти с определени състояния, които могат да се влошат:



- системен лупус еритематозус и заболяване на смесената съединителна тъкан - повишен риск от асептичен менингит (вижте точка 4.8).
- вродено нарушение на метаболизма на порфирин (например остра интермитентна порфирия).
- стомашно-чревни разстройства и хронични възпалителни чревни заболявания (например улцерозен колит, болест на Крон) (вижте точка 4.8).
- хипертония и / или сърдечно увреждане, тъй като бъбречната функция може да се влоши (вижте точка 4.8).
- бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).
- чернодробна дисфункция (вж. точка 4.8).
- непосредствено след сериозна операция.
- при пациенти склонни към алергии към други вещества, податливи на развитие на реакции на свръхчувствителност и към ибупрофен.
- при пациенти, които страдат от сенна хрема, назални полипи или хронични обструктивни дихателни нарушения, също така и пациенти, които са изложени на повишен риск от алергични реакции. Те могат да се появят като астматични пристъпи (т.нар. аналгетична астма), оток на Квинке или уртикария.

Стомашно-чревни (СЧ) увреждания:

Употребата на Ношпалгин със съпътстващи НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, повишава риска от нежелани реакции (вижте точка 4.5) и трябва да се избягва.

Стомашно-чревно кървене, улцерация или перфорация, които могат да са фатални, се наблюдават при всички НСПВС, по всяко време на лечението, с или без предупредителни симптоми или предшестваща анамнеза за стомашно-чревни събития.

Когато се появи стомашно-чревно кървене или язва при пациенти, приемащи ибупрофен, се препоръчва лечението да се прекрати.

Рискът от стомашно-чревно кървене, улцерация или перфорация е по-висок при увеличаване на дозата на НСПВС, при пациенти с анамнеза за язва, особено усложнена от кръвоизлив или перфорация, както и при пациенти в старческа възраст. Тези пациенти трябва да започнат лечението с най-ниската налична доза. Комбинираното лечение с протективни средства (например мизопростол или инхибитори на протонната помпа) трябва да се обмисли при тези пациенти, и също при пациенти, изискващи едновременна употреба на ниски дози ацетилсалицилова киселина, или други активни вещества, които повишават стомашно-чревния риск (вижте точка 4.5).

Пациентът трябва да бъде инструктиран да прекрати приема на лекарствения продукт и незабавно да се консултира с лекар, ако се появи силна болка в горната част на корема или мелена или хематемеза. Пациенти с анамнеза за стомашно-чревна токсичност и в частност хора в старческа възраст, трябва да съобщават за всякакви необичайни коремни симптоми (особено стомашно-чревно кървене), особено в началото на лечението.

По-голямо внимание се препоръчва при пациенти, успоредно приемащи медикаменти, които могат да повишат риска от улцерации или кървене, като перорални кортикостероиди или антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин или антитромбоцитни продукти като ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5).

НСПВС трябва да се прилагат внимателно при пациенти с анамнеза за СЧ заболяване (например улцерозен колит, болест на Крон), тъй като състоянието им може да се влоши (вж. точка 4.8).



Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (синдром DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или да доведат до летален изход, се съобщават във връзка с употребата на ибупрофен. Повечето от тези реакции настъпват през първия месец.

При поява на признаци и симптоми, показателни за тези реакции, ибупрофен трябва да се спре незабавно и да се обмисли друго лечение (според необходимостта).

В редки случаи варицела може да бъде свързана с появата на сериозни кожни реакции и инфекции на меките тъкани. Препоръчително е да се избягва употребата на ибупрофен в случай на варицела.

Фиксирана лекарствена ерупция

Случаи на фиксирана лекарствена ерупция (ФЛЕ) са докладвани при употреба на ибупрофен. Ибупрофен не трябва да бъде прилаган отново при пациенти с анамнеза за фиксирана лекарствена ерупция.

Маскиране на симптомите на основните инфекции

Ношпалгин може да маскира симптомите на инфекция, което може да доведе до забавено започване на подходящо лечение и по този начин да влоши изхода от инфекцията. Това е наблюдавано при бактериална придобита в обществото пневмония и бактериални усложнения при варицела. Когато Ношпалгин се прилага за треска или облекчаване на болката във връзка с инфекция, се препоръчва проследяване на инфекцията. В извънболнични условия пациентът трябва да се консултира с лекар, ако симптомите продължават или се влошават.

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти:

Повишено внимание се изисква преди започване на лечение при пациенти с анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност със задръжка на течности, хипертония и оток, които са били съобщавани при лечение с НСПВС.

Клиничните проучвания показват, че употребата на ибупрофен, особено във високи дози (2400 mg дневно) може да е свързана с повишаване на риска от артериални тромботични събития (например инфаркт на миокарда или инсулт). Като цяло епидемиологичните изпитвания не показват връзка между приема на ибупрофен в ниски дози (т.е. ≤ 1200 mg дневно) и повишаване на риска от артериални тромботични събития..

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност (II-III по NYHA), установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдово заболяване, трябва да бъдат лекувани с ибупрофен само след внимателна преценка и да се избягват високите дози (2400 mg/ден).

Трябва да се извършва внимателна преценка и преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене), особено ако е необходим прием на ибупрофен във високи дози (2400 mg/ден).

При пациенти, лекувани с Ношпалгин, се съобщава за случаи на синдром на Kounis. Синдромът на Kounis се определя като вторични сърдечно-съдови симптоми на алергична реакция или реакция на свръхчувствителност, свързани с констрикция на коронарните артерии, потенциално водеща до миокарден инфаркт.

Реакция на свръхчувствителност



Тежки реакции на свръхчувствителност (например анафилактичен шок) са съобщавани рядко. При първите признаци на реакция на свръхчувствителност (напр. оток на лицето, ангиоедем, диспнея, тахикардия, ниско кръвно налягане, анафилактичен шок) след прием на Ношпалгин приемането трябва да се спре. Пациентът трябва да потърси незабавно лекарска помощ

Реакции върху черния дроб, бъбреците и кръвните параметри

Ибупрофенът може временно да потисне функцията на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитна агрегация). Поради това пациентите с нарушени тромбоцити трябва да се наблюдават с повишено внимателно.

В случай на продължително лечение с ибупрофен, черният дроб и бъбреците, както и кръвните параметри трябва да се проверяват редовно. Първите признаци на хематопоеични разстройства могат да бъдат треска, възпалено гърло, повърхностни рани в устата, грипоподобни оплаквания, тежка слабост, кървене от носа и кървене по кожата.

Най-общо, обичайният прием на болкоуспокояващи лекарства, особено при комбинация от няколко активни вещества, облекчаващи болката, може да доведе до трайно бъбречно увреждане с риск от бъбречна недостатъчност (аналгетична нефропатия). Този риск може да се увеличи при физическо напрежение, свързано със загуба на сол и дехидратация. Поради тази причина трябва да се избягва.

Продължителна употреба на аналгетици

Продължителната употреба на всякакъв вид аналгетици при главоболие може да го влоши. Ако има такава ситуация или се подозира, че е възможно да се появи, лечението трябва да се прекрати. Диагнозата главоболие вследствие на прекомерна употреба на аналгетици (medication overuse headache) (МОН) трябва да се има предвид при пациенти, които имат често или ежедневно главоболие, въпреки (или поради) редовната употреба на лекарствени продукти против главоболие.

Употреба на алкохол

Чрез едновременна консумация на алкохол, нежеланите ефекти, свързани с активното вещество, особено тези, които засягат стомашно-чревния тракт или централната нервна система, могат да бъдат увеличени при употребата на НСПВС.

Маскирани признаци на инфекция

Ибупрофенът може да маскира симптомите на инфекция и треска.

Офталмологични ефекти

Пациентите, които съобщават за нарушения на очите по време на лечение с ибупрофен, трябва да преустановят приемането му и да се подложат на офталмологичен преглед.

Кофеин

Прекаленият прием на кофеин (например кафе, чай, храни, други лекарства и напитки) трябва да се избягва, докато се приема този лекарствен продукт (вижте точка 4.9).

Необходимо е особено внимание при употреба на кофеин при пациенти с хипертиреозидизъм (риск от кофеинови странични ефекти) или аритмии.

Специални популации

Пациентите в старческа възраст са изложени на по-висок риск от поява на нежелани реакции към НСПВС, особено СЧ кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални.

В началните етапи на лечение е необходимо внимателно проследяване на отделянето на урина и бъбречната функция при пациенти със сърдечна недостатъчност, пациенти с хронично



увредена бъбречна или чернодробна функция, пациенти, приемащи диуретици, пациенти, които са хиповолемични в резултат на голяма операция и по-специално, пациенти в старческа възраст.

Това лекарство съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, тоест може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба на ибупрофен с:	Възможни нежелани реакции:
Други НСПВС, включително салицилати	Едновременното приложение на няколко НСПВС може да увеличи риска от стомашно-чревни язви и кървене поради синергичен ефект. Следователно едновременната употреба на ибупрофен с други НСПВС трябва да се избягва (вижте точка 4.4).
Дигоксин	Едновременната употреба на ибупрофен с дигоксинови лекарствени продукти може да увеличи серумните нива на тези лекарствени продукти. Не се изисква проверка на серум-дигоксин, ако се използва според препоръките (максимум над 3 дни).
Кортикостероиди	Кортикостероидите могат да увеличат риска от нежелани реакции, особено на стомашно-чревния тракт (напр. стомашно-чревна язва или кървене) (вижте точка 4.4).
Антитромбоцитни лекарствени продукти	Повишен риск от стомашно-чревно кървене (вижте точка 4.4).
Ацетилсалицилова киселина	Едновременното приложение на ибупрофен и ацетилсалицилова киселина обикновено не се препоръчва поради нарастване на нежеланите реакции. Експерименталните данни предполагат, че ибупрофенът може да инхибира ефекта на ниска доза ацетилсалицилова киселина върху агрегацията на тромбоцитите, когато се приемат едновременно. Въпреки, че има съмнение по отношение на екстраполация на тези данни в клиничната ситуация, не може да се изключи възможността редовната, продължителна употреба на ибупрофен да намали кардио-протективния ефект на нискодозовата ацетилсалицилова киселина.



Едновременната употреба на ибупрофен с:	Възможни нежелани реакции:
	Не се счита, че има клинично значим ефект при случайна употреба на ибупрофен (вижте точка 5.1).
Антикоагуланти	НСПВС могат да засилят ефекта на антикоагулантите (вижте точка 4.4).
Фенитоин	Едновременната употреба на ибупрофен с фенитоинови лекарствени продукти може да увеличи серумните нива на тези лекарствени продукти. Не се изисква проверка на серумните нива на фенитоин, ако се използва според препоръките (максимум над 3 дни).
Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI)	Повишен риск от стомашно-чревно кървене (вижте точка 4.4).
Литий	Едновременната употреба на ибупрофен с литиеви лекарствени продукти може да увеличи серумните нива на тези лекарствени продукти. Не се изисква проверка на серум-литий, ако се използва според препоръките (максимум 3 дни).
Пробенецид и сулфинпиразон	Лекарствени продукти, които съдържат пробенецид или сулфинпиразон могат да забавят отделянето на ибупрофен.
Диуретици, АСЕ инхибитори, бетарцептори-блокери и антагонисти на ангиотензин-II	НСПВС могат да намалят ефекта на диуретиците и на други антихипертензивни лекарствени продукти. При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на АСЕ инхибитор, бетарцепторни блокери или ангиотензин-II антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата, може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Затова комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при възрастни хора. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се обмисли мониторинг на бъбречната функция след започване на съпътстваща терапия и периодично след това.



Калий-съхраняващи диуретици	Едновременното приложение на ибупрофен и калий-съхраняващи диуретици може да доведе до хиперкалиемия. Препоръчва се проверка на серумния калий.
Метотрексат	Прилагането на ибупрофен в рамките на 24 часа преди или след приложението на метотрексат може да доведе до повишени концентрации на метотрексат и до увеличаване на токсичния му ефект.
Циклоспорин	Рискът от увреждащ бъбреците ефект от циклоспорин се повишава чрез едновременното приложение на някои нестероидни противовъзпалителни средства. Този ефект може да бъде от значение и за комбинация от циклоспорин с ибупрофен.
Такролимус	Рискът от нефротоксичност се повишава, ако двата лекарствени продукта се приемат едновременно.
Зидовудин	Има данни за повишен риск от хемартрози и хематом при ХИВ (+) хемофилици, получаващи едновременно лечение със зидовудин и ибупрофен.
Сулфонилури	Клиничните изследвания показват взаимодействия между нестероидни противовъзпалителни средства и антидиабетици (сулфонилурейни препарати). Въпреки че досега взаимодействията между ибупрофен и сулфонилурейни препарати не са описани, препоръчва се проверка на стойностите на кръвната глюкоза като предпазна мярка при едновременния прием.
Хинолонови антибиотици	Данните при животни показват, че НСПВС могат да повишат риска от конвулсии, свързани с хинолонови антибиотици. Пациентите, приемащи НСПВС и хинолони, може да имат повишен риск от развиване на конвулсии.
СУР2С9 инхибитори	Едновременното приложение на ибупрофен с СУР2С9 инхибитори може да увеличи експозицията на ибупрофен (субстрат на СУР2С9). В проучване с вориконазол и флуконазол (СУР2С9 инхибитори) е показано повишено излагане на S (+) ибупрофен с приблизително 80 до 100%. Намалването на дозата на ибупрофен трябва да се има предвид при едновременно приложение на мощни инхибитори на СУР2С9.



	СУР2С9, особено когато ибупрофен се приема във висока доза (2400 mg / ден) и има съпътстващо лечение с вориконазол или флуконазол.
Мифепристон	НСПВС не трябва да се използват в продължение на 8-12 дни след приложението на мифепристон, тъй като НСПВС могат да намалят ефекта на мифепристон.
Гинко билоба	Може да увеличи риска от кървене.

Едновременната употреба на кофеин с:	Възможни нежелани реакции:
Барбитурати, антихистамини и други лекарства със седативен ефект	Кофеинът може да противодейства на успокоителния ефект.
Барбитурати и тютюнопушене	Повишават метаболизма на кофеина в черния дроб.
Симпатикомиметици, тироксин и други лекарства с ефект на тахикардия	Едновременното им приложение може да увеличи тахикардния ефект.
Перорални контрацептиви, циметидин, флувоксамин и дисулфирам	Едновременното им приложение намалява метаболизма на кофеина в черния дроб.
Теофилин	Кофеинът намалява отделянето на теофилин.
Хинолонови антибиотици	Едновременното приложение може да забави елиминирането на кофеина.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Инхибирането на простагландиновия синтез може да окаже негативен ефект върху бременността и/или ембрио/феталното развитие.

Данни от епидемиологични изпитвания показват повишен риск от аборт, сърдечни малформации и гастросхиза след употреба на инхибитори на простагландиновия синтез в ранна бременност. Абсолютният риск за сърдечно-съдови малформации се увеличава от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Рискът се увеличава с дозата и продължителността на лечение.

При животни, прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез показва увеличаване на пред- и пост-имплантационните загуби и на ембрио-феталния леталитет. В допълнение на това, при животни лекувани с инхибитори на простагландиновия синтез по време на органогенезата се съобщава за повишената честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови такива.

От 20-тата седмица на бременността нататък, употребата на Ношпалгин може да предизвика олигохидрамнион като резултат от дисфункция на бъбреците на плода. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при преустановяване на терапията. Освен това, налични са доклади за стесняване на дуктус артериозус след лечение във втория триместър, което в повечето случаи отзвучава след прекратяване на лечението. Следователно, ибупрофен не бива да бъде прилаган през първия и втория триместър от бременността, освен ако не е изключително необходимо. Ако ибупрофен се използва от жена, която се опитва да забременее или от такава в първия или втория триместър на бременността, дозата трябва да бъде възможно най-ниска и продължителността на лечението – възможно най-кратка. Трябва да се предвиди антенатално проследяване за олигохидрамнион и стесняване на дуктус артериозус след експозиция на Ношпалгин за няколко дни след 20-та гестационна седмица.



нататък. Употребата на Ношпалгин трябва да бъде прекратена, ако се установи олигохидрамнион или стесняване на дуктус артериозус.

През третия триместър от бременността, всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да изложат плода на:

- кардиопулмонална токсичност (преждевременно стесняване/затваряне на дуктус артериозус и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция (виж по-горе), която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидрамнион;

В края на бременността майката и плодът могат да бъдат изложени на:

- потенциално удължаване на времето на кървене, което може да се случи и при ниски дози.
- потискане на маточните контракции, водещо до забавено или продължително раждане.

Поради това, Ношпалгин е противопоказан през третия триместър на бременността (вижте точка 4.3 и точка 5.3).

Има доказателства, че продължителният прием на големи количества кофеин може да доведе до спонтанен аборт или преждевременно раждане при бременни жени. Неклиничните проучвания показват репродуктивна токсичност при приемането на много високи дози.

Кърмене

Ибупрофенът и неговите метаболити могат да преминат в ниски концентрации в кърмата. Засега не са известни вредни ефекти за кърмачета. Следователно, за краткосрочно лечение с препоръчителната доза (вижте точка 4.2), прекъсването на кърменето обикновено не е необходимо.

Кофеинът преминава в кърмата и може да повлияе на състоянието и поведението на кърмачето. Съобщава се за раздразнителност и лош режим на сън при кърмачета. Ношпалгин трябва да се използва само от кърмещи майки, ако това е крайно необходимо.

Фертилитет:

Съществуват данни, че лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназа/простагландиновата синтеза, могат да редуцират женския фертилитет, като въздействат на овулацията. Това е обратимо при преустановяване на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като нежеланите реакции на централната нервна система като умора, замаяност и зрителни смущения могат да се появят при използване на Ношпалгин във високи дози, способността за реагиране и способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена в редки случаи. Това важи в по-голяма степен в комбинация с употреба и на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Списъкът на следните нежелани лекарствени реакции включва всички нежелани реакции, които могат да възникнат при лечение с ибупрофен, също и тези при продължителна терапия с високи дози при пациенти с ревматизъм.

Със следните нежелани ефекти трябва да се има предвид, че те са предимно зависими от дозата и могат да варират строго индивидуално.

При лекарствените продукти, съдържащи ибупрофен, най-често наблюдаваните нежелани реакции имат стомашно-чревен характер. Могат да се появят пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога фатални, особено при възрастни хора (вижте точка 4.4). Има



съобщения за гадене, повръщане, диария, метеоризъм, запек, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, обостряне на колит и болест на Крон (вижте точка 4.4). По-рядко се наблюдава гастрит. По-специално рискът от поява на стомашно-чревно кървене зависи от дозовия диапазон и продължителността на употреба.

Съобщава се за оток, хипертония и сърдечна недостатъчност във връзка с лечение с НСПВС. Клиничните проучвания показват, че употребата на ибупрофен, особено във високи дози (2400 mg / ден), може да бъде свързана с повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт) (вижте точка 4.4).

В едно клинично изпитване, изследващо ефекта на Ношплагин върху болката след мултимоларна екстракция на зъба, се съобщава, че честотата на алвеоларния остейт е 2,8%, а афтозния стоматит – 1,4%.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че трябва незабавно да спрат да приемат Ношпалгин и да се консултират с лекар, ако имат сериозна нежелана лекарствена реакция.

Следващата таблица обобщава нежелани лекарствени реакции на ибупрофен разделени по групи според MedDRA терминологията заедно с тяхната честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде установено):

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много редки	Обостряне на възпаления, свързани с инфекции (напр. развитие на некротизиращ фасциит). ² Симптоми на асептичен менингит (скованост на шията, главоболие, гадене, повръщане, треска или дезориентация), особено при пациенти с предшествващи автоимунни заболявания (SLE, смесена болест на съединителната тъкан). ²
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Нарушения на хемопоезата (анемия, левкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоза). ²
Нарушение на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност с кожни обриви и сърбеж и астматични пристъпи (със спадане на кръвното налягане) ²
	Много редки	Тежки генерализирани реакции на свръхчувствителност, признаци могат да бъдат оток на лицето, ангиоедем, диспнея, тахикардия, спадане на кръвното налягане, анафилактичен шок ²
Психични разстройства	Нечести	Психотични реакции ^{1,2}
	Много редки	Депресия ²
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване ^{1,2} , безсъние ^{1,2,3} , главоболие ⁴
	Нечести	Централни нервни смущения като възбуда ² , раздразнителност ² или умора ²
	С неизвестна честота	Тремор



Нарушения на очите	Нечести	Визуални нарушения. ² В този случай използването на Ношпалгин трябва да се прекрати и да се извършат офталмологични прегледи.
Нарушения на ухото и лабиринта	Редки	Шум в ушите ² , загуба на слуха ²
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърцебиене ^{1,2}
	Много редки	Сърдечна недостатъчност ² , инфаркт на миокарда ²
	С неизвестна честота	Тахикардия ³ , синдром на Kounis
Съдови нарушения	Много редки	Артериална хипертония ² , васкулит
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Стомашно-чревни оплаквания ^{2,3} като пирозис ² , коремни болки ² , гадене ^{1,2} , повръщане ² , метеоризъм ² , диария ² , запек ² , незначителна стомашно-чревна загуба на кръв в редки случаи, водеща до анаемия ²
	Нечести	Стомашно-чревни язви с кървене и / или перфорация; мелана, хематемеза, язвен стоматит, обостряне на колит и болест на Крон, гастрит (вижте точка 4.4) ²
	Много редки	Езофагит ² , панкреатит ² , диафрагмо-подобна чревна стриктура ²
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Чернодробна дисфункция, чернодробно увреждане, особено при продължителна терапия, чернодробна недостатъчност, остър хепатит. ²
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (включително еритема мултиформе, екسفолитивен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза), алоpecia, тежки кожни инфекции, усложнения и инфекции на меките тъкани при варицела ²
	С неизвестна честота	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), реакции на фоточувствителност, фиксирана лекарствена ерупция.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Увреждане на бъбреците (папиларна некроза), повишени концентрации на пикочна киселина в кръвта, повишени концентрации на урея в кръвта. ²
	Много редки	Одеми (особено при пациенти с артериална хипертония или бъбречна недостатъчност), нефротичен синдром, интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност. ²

¹ Установени нежелани ефекти от наблюдаваните при комбинираната терапия с ибупрофен и кофеин

² Идентифицирани нежелани ефекти на ибупрофен, базирани на EU ibuprofen SmPC

³ Идентифицирани нежелани ефекти на кофеина въз основа на опита с други комбиниранни продукти, съдържащи кофеин

⁴ Въз основа на едно клинично проучване с 282 пациенти



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8 , 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Ибупрофен

Симптомите на предозиране могат да включват гадене, повръщане, коремна болка или рядко диария. Възможни са също нистагъм, замъглено зрение, тинитус, главоболие и стомашно-чревно кървене. При по-сериозни отравяния, се наблюдава токсичност на централната нервна система, манифестирана като вертиго, сънливост, понякога възбуда, загуба на съзнание или кома. Понякога пациентите развиват конвулсии. При тежки отравяния, може да настъпи метаболитна ацидоза. Може да се появят хипотермия и хиперкалиемия. Могат да настъпят остра бъбречна недостатъчност, чернодробно увреждане, хипотония, потискане на дишането и цианоза. При астматици е възможно обостряне на астма.

Специфичен антидот не съществува.

Бъбречна тубулна ацидоза и хипокалиемия могат да възникнат след продължителна употреба на по-високи дози от препоръчаните или предозиране.

Кофеин

Симптомите на токсичност могат да се появят при високи дози кофеин (250 - 500 mg) и по-високи, ако се приема за кратък период от време.

Ранните симптоми при остро отравяне с кофеин обикновено са тремор и неспокойствие. Следват гадене, повръщане, тахикардия и объркване. При сериозна интоксикация могат да се появят делириум, гърчове, суправентрикуларни и камерни тахиаритмии, хипокалиемия и хипергликемия.

Лечение при предозиране с Ношпалгин

Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо и включва поддържане на свободни дихателни пътища и проследяване на сърдечната дейност и виталните показатели до стабилизиране. Може да се обмисли перорално приложение на активен въглен на пациенти в рамките на 1 час след поглъщането на потенциално токсично количество, или стомашна промивка. Симптомите и конвулсиите на ЦНС могат да бъдат лекувани с бензодиазепини; суправентрикуларните тахиаритмии могат да бъдат контролирани, използвайки β -блокери като пропранолол, който да бъде прилаган интравенозно.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.6 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиревматични продукти, нестероиди;
Производни на пропионовата киселина
АТС код: M01AE51

Механизъм на действие

Ибупрофен



Ибупрофен е нестероидно, противовъзпалително лекарство (НСПВС), което в конвенционалните модели на възпаление на експерименти с животни се оказва ефективно чрез инхибиране на синтез на простагландин.

Кофеин

Кофеинът е метилксантин, който има антиноцицептивни ефекти главно чрез антагонизъм на аденозиновите рецептори и инхибиране на PG синтеза.

Фармакодинамични ефекти

Ибупрофен

При хората ибупрофенът намалява свързаната с възпалението болка, отоци и треска. Освен това ибупрофен обратимо инхибира АДФ (ADP) - и колаген-индуцираната агрегация на тромбоцити.

Експерименталните данни показват, че ибупрофенът може да конкурира ефекта на ниска доза ацетилсалицилова киселина върху агрегацията на тромбоцитите, когато се приемат едновременно. Някои фармакодинамични проучвания показват, че когато се приемат единични дози 400 mg ибупрофен в рамките на 8 часа преди или в рамките на 30 минути след приемане на ацетилсалицилова киселина с незабавно освобождаване (81 mg), се наблюдава намален ефект на ацетилсалициловата киселина върху образуването на тромбоксан или агрегация на тромбоцитите. Въпреки, че има несигурност по отношение на екстраполация на тези данни в клиничната ситуация, не може да се изключи възможността редовната, продължителна употреба на ибупрофен да намали кардиопротективния ефект на нискодозовата ацетилсалицилова киселина. Не се счита, че има клинично значим ефект при случайна употреба на ибупрофен (вижте точка 4.5).

Кофеин

Кофеинът е лек стимулант и се използва – за подпомагане на аналгетичния ефект .

Клинична ефикасност и безопасност

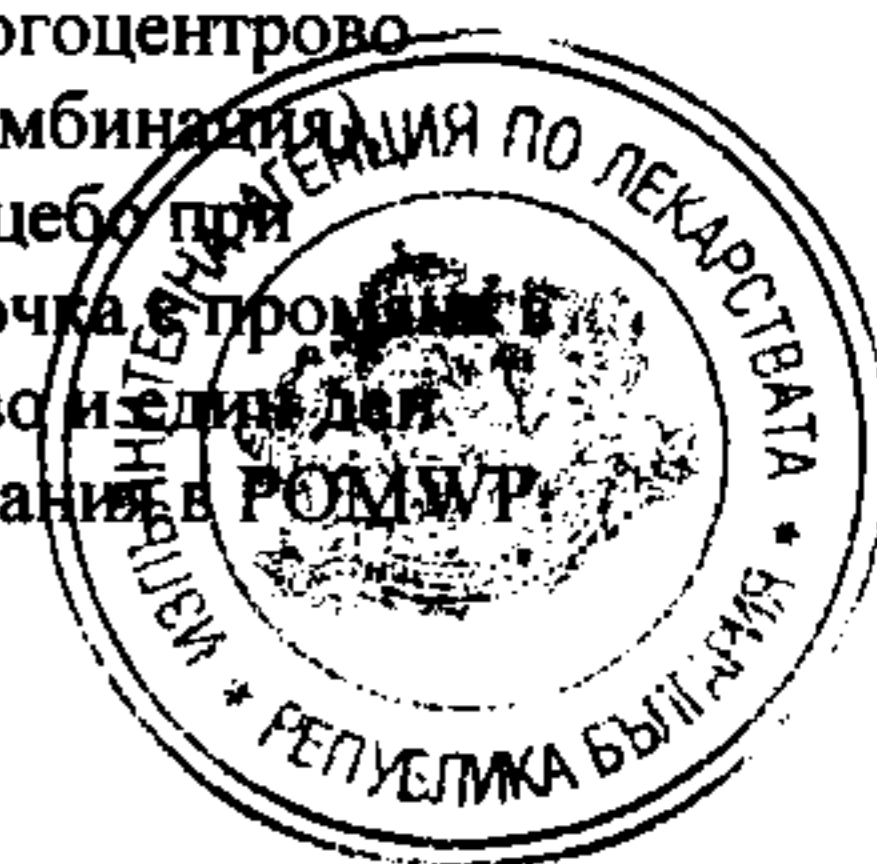
Ползата от Ношпалгин е установена при пациенти с остър зъбобол като модел на соматична болка. Ефектът може да бъде количествено различен в зависимост от вида на болката (например не е установена полза за остра болка в долната част на гърба или болка във врата).

Рандомизирано, двойно сляпо, контролирано проучване, включващо 562 пациенти с остра умерена до силна болка след екстракция на зъб, изследва комбинацията от ибупрофен 400 mg и кофеин 100 mg. Пациентите, лекувани с комбинацията, показват статистически значимо и клинично значимо засилено намаляване на интензивността на болката (≥ 1 по скалата на числовата оценка NRS) в сравнение със самостоятелно приемане на ибупрофен през времеви интервал 0,5-2 часа. До четири часа след прилагане резултатите бяха статистически значими, но средната разлика в интензитета на болката беше под 1 при NRS.

Ибупрофен плюс кофеин демонстрира значително по-кратко време до осезаемо облекчаване на болката (55 минути по-рано в сравнение само с ибупрофен).

В това проучване са доказани безопасността и поносимостта на ибупрофен 400 mg плюс кофеин в комбинация от 100 mg за период на лечение от 5 дни. Честотата на нежеланите реакции е била числено по-висока в сравнение с приема само само на ибупрофен.

Друго рандомизирано, плацебо и активно контролирано, многонационално, многоцентрово паралелно групово проучване, сравняващо ефекта на FDC (фиксирана дозова комбинация) съдържаща ибупрофен 400 mg и кофеин 100 mg срещу ибупрофен 400 mg и плацебо при пациенти с остра болка ниско в гърба или болка във врата. Основната крайна точка е промената в болката при движение при най-лоша процедура (POMWP) между изходното ниво и ниво след започване на лечението. И двете активни лечения показват сходни намалявания в POMWP.



Вторичната цел е била да се оцени безопасността и поносимостта на 400 mg ибупрофен / 100 mg кофеин в сравнение с 400 mg ибупрофен таблетка и с плацебо. Общият дял на пациентите с новопоявили се нежелани събития (АЕ) при това проучване е ниска (плацебо: 5,6%, ибупрофен: 7,1%, ибупрофен / кофеин: 7,8%). Проучването не успява да демонстрира, че комбинацията с фиксирана доза от 400 mg ибупрофен и 100 mg кофеин е по-добра от 400 mg ибупрофен или плацебо по отношение на аналгетичния ефект при пациенти с болки в гърба или врата.

5.7 Фармакокинетични свойства

Ибупрофен

Абсорбция

След перорално приложение ибупрофенът се абсорбира почти напълно от стомашно-чревния тракт. След перорални дози от 400 mg ибупрофен, се постигат пикови плазмени концентрации от $31,0 \pm 17,2 \mu\text{g} / \text{mL}$ (C_{max}) на ибупрофен в средно време от 1,5-1,9 часа (t_{max}). Едновременното приложение с храна може да забави t_{max} около 2 пъти. Средната геометрична площ под кривата концентрация-време до последната измерена точка ($AUC_{0-t} \pm \% \text{gCV}$) се изчислява като $133,0 \pm 22,2 \mu\text{g} / \text{mL} / \text{h}$.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини възлиза на около 99%. Обемът на разпределение на ибупрофен след перорално приложение е около 0,1-0,2 L / kg. Ибупрофенът може да премине в кърмата на майката и неговата наличност намалява с концентрацията на протеини и продължителността на лактацията. Относителната детска доза на ибупрофен е количествено определена като $\leq 10\%$, което се счита за безопасно дори при недоносени деца. Очаква се ибупрофен да преминава кръвно-мозъчните и кръвно-цереброспиналните бариери. В синовиалната течност се установяват стабилни концентрации на ибупрофен от 5-8 mg / L между 2 и 8 часа след приложение. Синовиалната течност C_{max} е около една трета от C_{max} в плазмата.

Биотрансформация

Биотрансформацията в черния дроб включва конюгиране на ибупрофен с глюкуронова киселина и окисляване, което води до два основни неактивни метаболита, 2-хидроксиибупрофен и карбоксиибупрофен. Разграждането на ибупрофен се катализира от CYP2C9, CYP2C8 и CYP2C19.

Елиминиране

След 24 часа $74,5\% \pm 9,6\%$ от 400 mg доза, ибупрофен се установява в урината, от която количеството на свободния активен ибупрофен представлява около 8%. Елиминационният полуживот при здрави индивиди и тези с чернодробни и бъбречни заболявания е 1,8 - 3,5 часа. Клирънсът на ибупрофен след перорално приложение е около 0,05 - 0,1 L / h / kg.

Линейност / нелинейност

Съобщава се за линейна фармакокинетика на ибупрофен в дозовия диапазон от 200 до 400 mg.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Съобщава се, че клирънсът, обемът на разпространение и средното време на наличие на ибупрофен при пациенти в старческа възраст (65 до 85 години) не се различават от тези при млади лица (22 до 35 години).

Бъбречна недостатъчност

Полуживотът на ибупрофен по време на хемодиализа, т.е. 1,3-1,9 часа, е както този на нормалните лица. Възстановяването на веществото след хемодиализа представлява малък дял от общата приета доза, т.е. $<4\%$. Недиализируемостта на ибупрофен вероятно се дължи на



неговото високо свързване с протеини. Уремичните пациенти може да се нуждаят от по-дълго време за постигане на терапевтични концентрации, но не се нуждаят от корекция на дозата. Полуживотът на елиминация при пациенти в напреднала възраст с бъбречно увреждане е изчислен на 3,25 часа.

Чернодробно увреждане

След перорално приложение чернодробната дисфункция няма ефект върху фармакокинетичния профил на ибупрофен, т.е. AUC и $t_{1/2}$. Не е необходимо коригиране на дозата.

Кофеин

Абсорбция

Кофеинът се абсорбира лесно и напълно с полуживот на абсорбция от около 10 минути, а максималните концентрации се постигат за около 30 - 40 минути.

Разпределение

Кофеинът се разпределя в повечето тъкани, преминава кръвно-мозъчната бариера, плацентата и се екскретира в кърмата. Свързването с протеините е сравнително ниско (30 - 40%).

Биотрансформация

Кофеинът се метаболизира почти изцяло в черния дроб до основните му метаболити, диметилксантини параксантин, теобобин и теофиллин. Основният ензим, участващ в биотрансформацията на кофеина, е CYP 1A2, представляващ повече от 95% от клирънса на кофеина.

Елиминиране

Полуживотът на елиминиране е относително променлив (2-12 часа).

Кофеинът и неговите метаболити (производни на ксантин и пикочна киселина) се екскретират главно бъбречно (86% от дозата в рамките на 48 часа). Само 0,5% до 2% от приетия кофеин се екскретира нетрансформиран с урината.

Комбинация от ибупрофен и кофеин

На гладно лекарствената форма ибупрофен и кофеин е биоеквивалентна на други лекарствени форми, съдържащи самостоятелно ибупрофен. Фармакокинетичният профил на кофеина не се променя от присъствието на ибупрофен или обратно.

На гладно (след гладуване ($> = 10h$)), C_{max} е по-нисък (с 41,9%), а T_{max} по-дълъг (1,88 h срещу 0,50 h) за ибупрофен от Ношпалгин в сравнение с ибупрофен лизинат. Експозицията е еквивалентна между двата продукта.

При условия на хранене C_{max} е по-висок (с 12,7%), а T_{max} е по-къс (1,25 h срещу 1,625 h) за ибупрофен от Ношпалгин в сравнение с таблетка ибупрофен лизинат от референтното лекарство. Експозицията е еквивалентна между двата продукта.

5.8 Предклинични данни за безопасност

Ибупрофен

Субхроничната и хронична токсичност на ибупрофен в експерименти с животни се наблюдава главно като лезии и язви в стомашно-чревния тракт. Проучванията *in vitro* и *in vivo* не дават клинично значими доказателства за мутагенен потенциал на ибупрофен. При проучвания при плъхове и мишки не са открити данни за канцерогенни ефекти на ибупрофен. Ибупрофенът не нарушава фертилитета при плъхове, а при проучвания при зайци не са установени данни за тератогенност. При плъхове ибупрофен предизвиква токсичност за майката и ембрионите, както и увеличаване на честотата на скелетните изменения при високи нива на перорална доза.



(600 mg / kg / ден). Честотата на външните промени нараства при дози от 255 mg / kg / ден и повече. Експерименталните проучвания показват, че ибупрофен преминава през плацентата.

Кофеин

Кофеинът не е мутагенен, а кластогенен и / или анеугенен в няколко съответни теста за генотоксичност *in vitro* с ограничени доказателства *in vivo*. Няма достатъчно доказателства за канцерогенността при опитни животни и хора. Съобщава се, че кофеинът в токсични дози за майката дози предизвиква развитие на инхибиране на скелетната система и груби малформации при лабораторни животни, което се причинява от хемодинамични нарушения при майката. Въпреки това, няма доказателства в подкрепа на тератогенния ефект на кофеина при хора. Кофеинът в много високи орални дози е повлиял пост имплантационната смъртност и индекса на плодовитост при плъхове и мишки. Клиничното значение на тези ефекти върху параметрите на фертилитета не е известно.

Комбинация от ибупрофен / кофеин

При перорално 7-дневно проучване за токсичност при повторни дози при мъжки плъхове веднъж дневно дозите комбинации от ибупрофен / кофеин (120 mg / 30 mg и 180 mg / 45 mg на kg тегло) са сравнени с единичните компоненти ибупрофен (120 и 180 mg / kg bw) и кофеин (30 и 45 mg / kg bw) и с превозно средство. Експозицията на животните на ибупрофен и кофеин ясно надвишава съответната експозиция при хора при препоръчителната терапевтична доза. В сравнение с ибупрофен като единично активно вещество, няма индикации за неочаквани токсикологични лезии или съответно увеличаване на стомашно-чревната токсичност за комбинацията ибупрофен / кофеин.

Във фармакологично проучване за безопасност при кучета, при което единични дози комбинация от ибупрофен / кофеин (50 mg / 12,5 mg на kg телесна маса) са сравнени с единичните компоненти ибупрофен (50 mg / kg телесно тегло) и кофеин (12,5 mg / kg телесно тегло) и с превозно средство и което включва телеметрична оценка на сърдечно-съдовите ефекти, включително ефекти върху кръвното налягане, сърдечната честота и електрокардиограмата (ЕКГ), комбинацията от ибупрофен / кофеин не предизвиква опасения за безопасност при системна експозиция на ибупрофен и кофеин, които очевидно превишават съответна експозиция при хора в препоръчителната терапевтична доза. Няма данни за съответно фармакодинамично взаимодействие между кофеин и ибупрофен. Активното вещество ибупрофен може да показва и риск за околната среда за водната среда, особено за рибите (вижте точка 6.6).

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.6 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Колоиден, безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Филмова обвивка

Хидроксипропилметилцелулоза
Хидроксипропилцелулоза
Макрогол 6000
Талк
Титанов диоксид (E171)



6.7 Несъвместимости

Неприложимо.

6.8 Срок на годност

3 години

6.9 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.10 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачен бял блистер от PVC/PVdC/алуминиево фолио, поставен в картонена кутия

Размер на опаковката:

6, 10, 12, 15, 18, 20, 24 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.11 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният продукт или отпадъците, трябва да бъдат изхвърлени в съответствие с местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Opella Healthcare France SAS,
157 avenue Charles de Gaulle
92200 Neuilly-sur-Seine
Франция

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20200090

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 26 май 2020 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2024

