

20130080

Разрешение №

B6/МММ-52885

06. 01. 2021

Образец №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

БРУФЕН 200 mg ефervesцентни гранули

BRUFEN 200 mg effervescent granules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВВсяко саше съдържа 200 mg ибупрофен (*ibuprofen*)

Всяко саше съдържа 1111 mg захароза и 66 mg натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Ефervesцентни гранули.

Бели гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

БРУФЕН ефervesцентни гранули е показан за симптоматично облекчаване на лека до умерена болка като главоболие, периодична болка, зъбна болка, висока температура и болка при простуда.

4.2 Дозировка и начин на приложениеДозировка*Само за перорално и краткосрочно приложение.*

Нежеланите реакции могат да се сведат до минимум като се използва най-ниската ефективна доза за най-краткия период, необходим за контрол на симптомите (вж. точка 4.4).

Дозата на ибупрофен зависи от възрастта и телесното тегло на пациента. Максималната единична доза ибупрофен за възрастни и юноши не трябва да надхвърля 400 mg. Повече от 400 mg, приети наведнъж, не осигуряват по-добър аналгетичен ефект.

Възрастният пациент трябва да се консултира с лекар, ако симптомите продължават или се влошават, или е наложително БРУФЕН ефervesцентни гранули да се прилага повече от 3 дни в случай на повишена температура и повече от 5 дни в случай на болка.

Бруфен ефervesцентни гранули е подходящ за възрастни и деца над 30 kg (над 8 годишна възраст).

Възрастни и юноши ≥ 40 kg:

Начална доза 200 mg или 400 mg ибупрофен. Ако е необходимо да се приемат допълнителни дози от 1 или 2 сашета (200 mg до 400 mg ибупрофен).



Да се остави интервал от поне 4 часа между дозите. Не трябва да се превишава общата дневна доза от 1 200 mg за 24 часовия период.

Телесно тегло	Единична доза в брой сашета	Максимална дневна доза в брой сашета
≥40 kg Юноши, възрастни и пациенти в старческа възраст	1 или 2 сашета (еквивалентно на 200 mg или 400 mg ибупрофен)	6 сашета (еквивалентно на 1 200 mg ибупрофен)

Ако при юноши това лекарство е наложително да се приема за повече от три дни или симптомите се влошат, пациентът трябва да се консултира с лекар.

Деца ≥30 kg (над 8 годишна възраст):

БРУФЕН ефервесцентни гранули трябва да бъде прилаган само на деца с телесно тегло поне 30 kg. Максималната общата дневна доза е 20 mg/kg телесно тегло, разделена на 3 единични дози с дозов интервал от 6 до 8 часа. Не трябва да се превишава максимално препоръчаната дневна доза. Обща доза от 600 mg ибупрофен не трябва да се превишава за 24 часов период. За приложението на ибупрофен ефервесцентни гранули при деца трябва да се имат предвид следните указания за дозиране:

Телесно тегло	Единична доза в брой сашета	Максимална дневна доза в брой сашета
Деца 30 kg – 39 kg (8-12 години)	1 (еквивалент на 200 mg ибупрофен)	3 (еквивалент на 600 mg ибупрофен)

Ако при деца се налага този лекарствен продукт да се прилага повече от 3 дни или симптомите се влошат, препоръчва се на пациента да се консултира с лекар.

Препоръчва се на пациентите с чувствителен стомах да приемат БРУФЕН ефервесцентни гранули с храна. При прием скоро след хранене, началото на действие на БРУФЕН ефервесцентни гранули може да се забави. Ако това се случи, да не се приема повече от препоръчаната доза в точка 4.2 (дозировка) БРУФЕН ефервесцентни гранули или докато не премине посочения интервал между дозите.

БРУФЕН 200 mg ефервесцентни гранули не е подходящ за употреба при деца под 8 годишна възраст или с тегло по-малко от 30 kg.

Пациенти в старческа възраст

Не се изиска коригиране на дозата. Поради възможния неблагоприятен профил за нежелани ефекти (вж. точка 4.4) се препоръчва пациентите в старческа възраст да се наблюдават внимателно.

Бъбречно увреждане

Не се изиска намаляване на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбречната функция (за пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, вж. точка 4.3)

Чернодробно увреждане

Не се изиска намаляване на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция (за пациенти с тежка чернодробна дисфункция, вж. точка 4.3)

Начин на приложение

За да се постигне по-бързо начало на действието, дозата може да бъде приемана на гладно. Препоръчва се пациентите с чувствителен стомах да приемат ибупрофен с храна.



Ефervesцентните гранули трябва да се разтворят във вода до получаване на шумяща напитка с портокалов вкус. Съдържанието на сашето се изсипва в приблизително 125 ml вода, разбърква се и се изпива веднага след като кипенето утихне. Съдържанието на сашето не може да се разделя на дози и трябва да се използва цялото съдържание на сашето. Може да се появи преходно усещане за парене в устата или гърлото от БРУФЕН ефervesцентни гранули; убедете се, че сашетата са разтворени в достатъчно вода.

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна стомашна и дуоденална язва или анамнеза за рецидивираща язва/кървене от стомашно-чревния тракт (два или повече отделни епизоди на доказани улцерации или кървене).
- Анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързани с предишно лечение с НСПВС.
- Ибупрофен не трябва да се приема от пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност (напр. бронхоспазъм, астма, уртикария, ангиоедем или ринит) след прием на ибупрофен, ацетилсалицилова киселина или други НСПВС.
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Тежка сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA) или исхемична болест на сърцето.
- Тежка бъбречна недостатъчност (glomerулна филтрация под 30 ml/min).
- Състояния с повищена склонност към кървене или активно кървене.
- Тежка деhidратация (причинена от повръщане, диария или недостатъчен прием на течности).
- Нарушения в хемопоезата с неизяснен произход.
- Трети тримесец на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нежеланите реакции могат да се минимизират с прилагане на най-ниската доза за най-кратко време, необходимо за контрол на симптомите (вж. точка 4.2 и стомашно-чревни и сърдечно-съдови ефекти по-долу).

Изиска се повищено внимание при пациенти с някои заболявания, които може да се влошат:

- Системен лупус еритематодес и смесена съединително-тъканна болест - повишен рисков от асептични менингити (вж. по-долу и точка 4.8)
- Стомашно-чревни нарушения и хронични възпалителни чревни заболявания (улцерозен колит, болест на Crohn) (вж. точка 4.8)
- Бъбречно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.8)
- Чернодробна дисфункция (вж. точки 4.3 и 4.8)
- Веднага след големи хирургични интервенции
- Нарушена хемопоеза
- Нарушения на кръвосъсирването
- При пациенти с артериална хипертония или/и сърдечно увреждане, тъй като бъбречната функция може да се влоши (вж. точки 4.3 и 4.8)
- При пациенти, които са имали свръхчувствителност или алергични реакции, тъй като могат да имат повишен рисков за реакции на свръхчувствителност при прием на БРУФЕН ефervesцентни гранули
- При пациенти, които имат сенна хрема, назални полипи или хронични обструктивни респираторни нарушения, тъй като при тези пациенти съществува повишен рисков



поява на алергични реакции. Това може да се прояви като атаки на астма (още наречена аналгетична астма), едем на Quincke или уртикария.

Има доказателства, че лекарствата, които потискат синтезата на циклооксигеназата/простагландини могат да доведат до увреждане на фертилитета при жената чрез ефект върху овуляцията. Това е обратимо при прекратяване на лечението.

Употребата на ибупрофен едновременно с НСПВС, включително циклооксигеназа-2 селективни инхибитори трябва да се избягва поради потенциране на адитивните ефекти (вж. точка 4.5).

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст са с повишен риск от нежелани реакции, когато са лекувани с НСПВС, особено от кървене от стомашно-чревния тракт и перфорация, които могат да бъдат фатални.

Сърдечно-съдови ефекти

При пациенти с анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност се изисква повищено внимание (обсъждане с лекар или фармацевт), тъй като са докладвани задържане на течности и едем във връзка с лечение с НСПВС.

Клиничните проучвания показват, че употребата на ибупрофен, особено във високи дози (2 400 mg/ден), може да е свързана с повишаване на риска от артериални тромботични събития (например инфаркт на миокарда или инсулт). Като цяло епидемиологичните проучвания не показват връзка между приема на ибупрофен в ниски дози (т.е. $\leq 1\ 200\ mg/ден$) и повишаване на риска от артериални тромботични събития.

Пациентите 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 (2 400 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 (2 400 mg/ден).

Стомашно-чревно кървене, улцерации и перфорации

Докладвани са потенциално фатално кървене от стомашно-чревния тракт, улцерации и перфорации при лечение с всички НСПВС, по всяко време на лечението, със или без предупредителни симптоми или предишни епизоди на сериозни стомашно-чревни събития.

Рискът от стомашно-чревно кървене, улцерация и перфорация е по-висок с повишаване на дозата на НСПВС при пациенти с анамнеза за язва, особено усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3) и при пациенти в старческа възраст. Пациенти с рискови фактори, посочени по-горе трябва да започват лечението с най-ниската възможна доза. При тези пациенти трябва да се обсъди комбинирано лечение с мукозо-протективни лекарства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа), както и при пациенти на ниска доза ацетилсалцицилова киселина или други лекарства, които могат да повишат риска от нежелани стомашно-чревни ефекти (вж. по-долу и точка 4.5).

Пациенти с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено в старческа възраст, трябва да бъдат предупредени да докладват за всякакви необичайни коремни симптоми (най-вече стомашно-чревно кървене), особено в началото на лечението.



Необходимо е повищено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които могат да повишат риска от улцерации или кървене, като перорални кортикоステроиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или антитромботични лекарства като ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5).

Лечението с ибупрофен трябва да се прекъсне, ако пациентът страда от стомашно-чревно кървене или улцерация.

НСПВС трябва да се прилагат с повищено внимание при пациенти с анамнеза за заболявания на стомашно-чревния тракт, напр. улцерозен колит и болест на Crohn, тъй като тези състояния могат да екзацербират (вж. точка 4.8).

Бъбречни ефекти

Поради въздействието си върху бъбречната перфузия, ибупрофен може да причини задръжка на натрий, калий и течности при пациенти без предшестващи бъбречни нарушения. Това може да причини отоци или дори да доведе до сърдечна недостатъчност или хипертония при предразположени пациенти.

Както и при други НСПВС, продължителното прилагане на ибупрофен при животни е довело до бъбречна папиларна некроза и други патологични промени в бъбреците. При хора има съобщения за оствър интерстициален нефрит с хематурия, протеинурия и рядко нефротичен синдром. Наблюдавани са също случаи на бъбречна токсичност при пациенти, при които простагландините играят компенсаторна роля за поддържането на бъбречната перфузия. При тези пациенти прилагането на НСПВС може да причини дозозависимо намаление на образуването на простагландини и вторично, намаление на бъбречния кръвен поток, което може да задълбочи явна бъбречна декомпенсация. Пациентите с бъбречна дисфункция, сърдечна недостатъчност, чернодробна дисфункция, приемащите диуретици и АСЕ-инхибитори и пациентите в старческа възраст са в най-голям риск от такава реакция. Прекратяването на лечението с НСПВС обикновено води до възстановяване на състоянието преди лечение.

Необходимо е повищено внимание при дехидратирани пациенти, особено при деца и при пациенти в старческа възраст. Съществува риск от влошаване на бъбречната функция при дехидратирани деца, юноши и пациенти в старческа възраст.

По принцип обичайния прием на болкоуспокояващи, особено в комбинация с някои болкооблекчаващи активни вещества може да доведе до трайно бъбречно увреждане с риск за бъбречна недостатъчност (аналгетична нефропатия). Този риск може да се повиши при физическо натоварване, свързано със загуба на соли и дехидратация. Следователно трябва да бъде избягвано.

Дихателни нарушения

Необходимо е повищено внимание при пациенти, страдащи или с анамнеза за бронхиална астма, хроничен ринит, синуит, носни полипи, аденоидни вегетации или алергични заболявания, тъй като са докладвани съобщения, че НСПВС може да засилят бронхоспазъма, уртикарията или ангиоедема при тези пациенти.

Кожни ефекти

Тежки кожни реакции, някои от които с фатален изход, като ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, са докладвани много рядко във връзка с приложение на НСПВС (вж. точка 4.8). Рискът от тези реакции е най-голям в началото на лечението, като повечето случаи се появяват по време на първия месец. Съобщава се за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalised exanthematous pustulosis,AGEP) във връзка с продукти, съдържащи ибупрофен. Лечението с ибупрофен трябва да се прекъсне при



първия признак за сърбеж по кожата, лигавични лезии или други признания на свръхчувствителност.

По изключение варицела може да бъде в основата на сериозни кожни и мекотъканни инфекциозни усложнения. Към днешна дата, допринасящата роля на НСПВС за влошаване на тези инфекции не може да се изключи. Затова е препоръчително при варицела да се избягва употребата на БРУФЕН ефервесцентни гранули.

Алергични реакции

Тежки ости реации на свръхчувствителност (напр. анафилактичен шок) са наблюдавани рядко. При първи признания за реакция на свръхчувствителност след приемане/назначаване на БРУФЕН ефервесцентни гранули лечението трябва да се спре. Трябва да се инициират необходимите медицински мерки от специализиран персонал в зависимост от симптомите.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които са имали свръхчувствителност или алергични реакции към други вещества, тъй като могат да имат повишен риск за реакции на свръхчувствителност към ибупрофен.

Маскиране на симптомите на подлежащите инфекции

Бруфен може да маскира симптомите на инфекция, което може да доведе до забавяне на започване на подходящо лечение и по този начин да влоши изхода от инфекцията. Това се наблюдава при бактериална пневмония, придобита в обществото, както и при бактериалните усложнения на варицела. Когато Бруфен се прилага за лечение на повищена температура или за облекчаване на болката във връзка с инфекция, се препоръчва наблюдение на инфекцията. При извънболнични условия пациентът трябва да се консултира с лекар, ако симптомите персистират или се влошават.

Други предупреждения

Ибупрофен, активното вещество на БРУФЕН ефервесцентни гранули може временно да инхибира функцията на тромбоцитите (тромбоцитна агрегация) и да удължи времето на кървене. Следователно, препоръчва се пациенти с нарушения в коагулациията или на лечение с антикоагуланти да се наблюдават внимателно.

При продължително приложение на БРУФЕН ефервесцентни гранули се изисква редовно изследване на чернодробните показатели, бъбренчната функция, както и кръвната картина.

По време на лечение с ибупрофен са били наблюдавани няколко случаи със симптоми на асептичен менингит, като например схванат врат, главоболие, гадене, повръщане, повищена температура или дезориентация при пациенти със съществуващи автоимунни нарушения (като системен лупус еритематозус, смесена болест на съединителната тъкан).

При продължителна употреба на болкоуспокояващи може да се появи главоболие, което не трябва да се лекува с повишени дози на този лекарствен продукт.

При едновременна консумация на алкохол, свързаните с активното вещество нежелани лекарствени реакции, особено тези, които се отнасят до stomашно-чревния тракт или централната нервна система може да се усилят с употребата на НСПВС.

Информация относно помощните вещества

БРУФЕН 200 mg ефервесцентни гранули съдържа 66 mg натрий в едно саше. Това количество е еквивалентно на 3,3% от препоръчвания от Световната Здравна Организация дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Бруфен 200 mg ефервесцентни гранули съдържа 1 111 mg захароза в едно саше. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет.

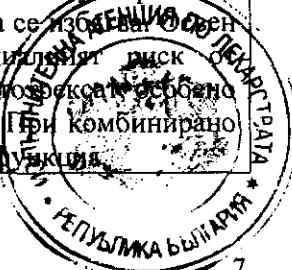


Пациенти с редки вродени състояния като фруктозна непоносимост, глюкозо/галактозна малабсорбция или захароза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които приемат някое от следващите лекарства, поради докладвани лекарствени взаимодействия при някои от тях:

Едновременна употреба на ибuprofen с	Възможни ефекти
Диуретици, ACE-инхибитори, бета-блокери и ангиотензин-II антагонисти	НСПВС може да редуцират ефекта на тези лекарства. Диуретиците и ACE-инхибиторите може да увеличат риска от нефротоксичност на НСПВС. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция) едновременното приложение на ACE-инхибитор, бета-блокер или антагонист на ангиотензин-II и лекарства, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обично е обратима. Следователно комбинацията трябва да бъде прилагана с повищено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се наблюдава бъбречната функция след започване на едновременното лечение и след това периодично. Едновременното приложение на ибuprofen заедно с калий-съхраняващи диуретици или ACE-инхибитори може да доведе до хиперкалиемия. Необходимо е внимателно мониториране на нивата на калия.
Дигоксин	НСПВС могат да обострят сърдечна недостатъчност, да намалят гломерулната филтрация и да повишият плазмените нива на сърдечните гликозиди (например дигоксин). Едновременното приложение на БРУФЕН ефервесцентни гранули с дигоксинови лекарства може да повиши серумните нива на тези лекарствени продукти. Трябва да се има предвид изследване на нивата на серумен дигоксин, ако се използва повече от 4 дни.
Литий	Едновременното приложение на БРУФЕН ефервесцентни гранули с литиеви лекарства може да повиши серумните нива на тези лекарствени продукти. Трябва да се има предвид изследване на нива на серумен литий, ако се използва повече от 4 дни.
Метотрексат	НСПВС инхибирама тубулната секреция на метотрексат и могат да се появят определени метаболитни взаимодействия, които водят до намален клирънс на метотрексат. Прилагането на БРУФЕН ефервесцентни гранули 24 часа преди или след прилагането на метотрексат може да доведе до повиши концентрации на метотрексат и повишиване на неговите токсични ефекти. Следователно едновременната употреба на НСПВС и високи дози метотрексат трябва да се избегне. Освен това трябва да се има предвид потенциалният рисък от взаимодействия при лечение с ниски дози метотрексат, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция. При комбинирано лечение трябва да се проследява бъбречната функция.



<i>Циклоспорин</i>	Рискът от нефротоксичност, който се дължи на циклоспорин е увеличен при едновременното приложение с някои НСПВС. Този ефект не може да се изключи и за комбинацията циклоспорин с ибупрофен.
<i>Мифепристон</i>	Теоретично може да настъпи намаляване на ефикасността на лекарствения продукт поради анти-простагландиновите свойства на НСПВС, вкл. ацетилсалицилова киселина. Ограничени доказателства показват, че едновременно приемане на НСПВС в деня на приемане на простагландин не повлиява негативно ефектите на мифепристон или на простагландин върху цервикалната зрялост или контрактилитета на матката и не намалява клиничната ефикасност при лекарствено прекъсване на бременността.
<i>Кортикоステроиди</i>	Прилагането на БРУФЕН ефервесцентни гранули трябва да бъде с повищено внимание при комбинация с кортикостероиди, тъй като може да се повиши рисъкът от нежелани лекарствени реакции, особено от stomашно-чревния тракт (стомашно-чревни язви или кървене) (вж. точки 4.3 и 4.4)
<i>Антикоагуланти</i>	НСПВС може да увеличат ефекта на антикоагулантите, като варфарин (вж. точка 4.4). В случаи на едновременно лечение се препоръчва мониториране на коагулационния статус.
<i>Ацетилсалицилова киселина</i>	Едновременната употреба на ибупрофен и ацетилсалицилова киселина обикновено не е препоръчителна поради повишения рисък от нежелани реакции. Експерименталните данни показват, че при едновременен прием ибупрофен може конкурентно да потиска ефекта на ниски дози ацетилсалицилова киселина по отношение на тромбоцитната агрегация. Въпреки че има неясноти относно екстраполирането на тези данни към клиничната ситуация, не може да се изключи възможността редовната дългосрочна употреба на ибупрофен да намалява кардиопротективния ефект на ацетилсалицилова киселина в ниски дози. Смята се, че няма голяма вероятност нередовната употреба на ибупрофен да доведе до клинично значим ефект (вж. точка 5.1).
<i>Сулфонилурейни лекарства</i>	Съществуват редки съобщения за хипогликемия при пациенти на сулфонилурейни лекарства, приемащи ибупрофен. Препоръчва се изследване на кръвната захар като предпазна мярка при едновременна употреба.
<i>Зидовудин</i>	Повишен рисък от хематологична токсичност при едновременно приложение на НСПВС със зидовудин. Има доказателства за повишен рисък от хемартрози и хематоми при HIV(+) хемофилици, приемащи съпътстващо лечение със зидовудин и ибупрофен. Препоръчва се изследване на кръвната картина 1-2 седмици след началото на едновременното лечение.
<i>Други НСПВС, включително салицилати и COX-2 селективни инхибитори</i>	Едновременното прилагане на някои НСПВС може да повиши риска от stomашно-чревни улцерации и кървене поради синергичен ефект. Следователно трябва да се избегва едновременното приложение на ибупрофен с други НСПВС (вж. точка 4.4).
<i>Аминогликозиди</i>	НСПВС може да намалят екскрецията на аминогликозидите.
<i>Холестирамин</i>	Едновременното прилагане на ибупрофен и холестирамин може да намали абсорбцията на ибупрофен в stomашно-чревния тракт. Клиничната значимост обаче е неизвестна. Лекарствата трябва да се прилагат през интервал от поне два часа.



Такролимус	Рискът от нефротоксичност е повишен, ако двата лекарствени продукта се прилагат едновременно.
Антитромбоцитни лекарства (напр. клопидогрел и тиклопидин)	Повишен риск от стомашно-чревно кървене (вж. точка 4.4). НСПВС не трябва да се комбинират с тиклопидин поради риск от адитивен ефект на инхибиране на тромбоцитната функция.
Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)	Повишен риск от стомашно-чревно кървене (вж. точка 4.4)
Билкови екстракти	Гинго билоба може да увеличи риска от кървене на НСПВС.
Хинолонови антибиотици	Данни при животни показват, че НСПВС може да увеличат риска от конвулсии свързан с хинолоновите антибиотици. Пациенти приемащи едновременно НСПВС и хинолони имат повишен риск за развитие на конвулсии.
Инхибитори на CYP2C9	Едновременно приложение на ибупрофен с инхибитори на CYP2C9 може да повиши експозицията на ибупрофен (CYP2C9 субстрат). В проучване с вориконазол и флуконазол (CYP2C9 инхибитори) е наблюдавана повищена експозиция на S(+) - ибупрофен с около 80 до 100%. Намаляването на дозата на ибупрофен трябва да се обсъди, когато едновременно се прилагат силни инхибитори на CYP2C9, особено когато висока доза ибупрофен се прилага или с вориконазол или с флуконазол.
Фенитоин	Едновременната употреба на БРУФЕН ефервесцентни гранули с лекарства с фенитоин може да повиши серумните нива на тези лекарствени продукти. Изследване на нивата на серумния фенитоин не се приема като правило при правилна употреба (максимум повече от 4 дни).
Пробенецид и сулфинпиразони	Лекарствени продукти, които съдържат пробенецид или сулфинпиразон могат да удължат екскрецията на ибупрофен.
Калий-съхраняващи диуретици	Едновременното приложение на БРУФЕН ефервесцентни гранули и калий-съхраняващи диуретици може да доведе до хиперкалиемия (препоръчва се изследване на серумния калий)
Алкохол	Употребата на ибупрофен при лица с хронична консумация на алкохол (14-20 птиета седмично или повече) трябва да се избягва поради увеличен риск от значими стомашно-чревни нежелани реакции, включително кървене.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Употребата на ибупрофен може да влоши фертилитета и не се препоръчва при жени, които правят опити да забременеят. При жени, които имат затруднения със зачеването или които се изследват по повод на безплодие, трябва да се обмисли прекъсване на лечението с ибупрофен (вж. точка 4.4).

Бременност

Потискането на простагландиновата синтеза може да повлияе негативно на бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данни от епидемиологични проучвания показват повишен риск от.abort и сърдечни малформации и гастрохиза след приложението на инхибитор на простагландиновата синтеза в ранната бременност. Смята се, че рисът се повишава с дозата и продължителността на лечението. При животни приемането на инхибитор на простагландиновата синтеза е показало, че води до повишени загуби на плодове преди и след имплантацията и ембрио/фетален леталитет. Като допълнение, повишената частота на различни



малформации, включително сърдечно-съдови, са докладвани при животни, на които е прилаган инхибитор на простагландиновата синтеза по време на органогенезата.

Ибuprofen не трябва да се прилага по време на първия и втория триместър на бременността, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако ибuprofen се използва от жени, които се опитват да забременеят или по време на първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска и продължителността на лечението възможно най-кратка.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновата синтеза могат да изложат плода на:

- Кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония),
- Бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с последващ олигохидрамнион.

Майката и плода в края на бременността:

- Удължаване на времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се появи и при много ниски дози,
- Потискане на маточните контракции, което може да доведе до забавено или удължено раждане.

Следователно, ибuprofen е противопоказан по време на третия триместър на бременността.

Кърмене

Ибuprofen се екскретира в майчиното мляко, но при терапевтични дози при краткотрайно лечение рисъкът от повлияване на новороденото изглежда малко вероятен. Ако въпреки това, е предписано по-продължително лечение, трябва да се обсъди ранно отбиване на кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежелани ефекти като замайване, съниливост, умора и зрителни нарушения са възможни при прием на НСПВС. В такъв случай на пациентите не се препоръчва шофиране или работа с машини. Това се отнася в по-голяма степен при комбинация с алкохол.

4.8 Нежелани реакции

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са от страна на стомашно-чревния тракт. Може да се появят пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога фатални, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4). Докладвани са гадене, повръщане, диария, флатуленция, констипация, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцеративен стоматит, обостряне на колит и болест на Crohn (вж. точка 4.4) след приемане. Порядко е наблюдаван гастрит.

Нежеланите реакции са най-вече дозозависими. Особено рисъкът за възникване на стомашно-чревно кървене зависи от дозата и продължителността на лечение. За други известни рискови фактори вижте точка 4.4.

Свръхчувствителност

Докладвани са реакции на свръхчувствителност след лечение с НСПВС. Те може да включват: (а) неспецифични алергични реакции и анафилаксия, (б) реактивност на респираторния тракт, която включва астма, аgravиране на астмата, бронхоспазъм или диспнея или кожни нарушения, включително различни типове обрив, сърбеж, уртикария, шурпучи, ангиоедем или по-рядко ексфолиативни и булоzни дерматози (включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза или еритема мултиформе).



Описани са обостряния на свързани с инфекции възпаления (напр. развитие на некротизиращ фасциит), които съвпадат с употребата на НСПВС. Препоръчва се пациентът да се консултира с лекар незабавно, ако по време на употребата на ибупрофен се появят или се влошат признания на инфекция.

Тежки кожни инфекции и мекотъканни усложнения могат да се появят в изключителни случаи по време на инфекция с варицела.

Нежеланите реакции, които е възможно да бъдат свързани с приема на ибупрофен са описани по честота и системно-органни класове, според базата-данни на MedDRA. Използвано е следното групиране по 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 ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA-база данни на системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфекстации	нечести	Ринит
	редки	Асептичен менингит
Нарушения на кръвта и лимфната система	редки	Левкопения, тромбоцитопения, неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия и хемолитична анемия. Първи признания са: висока температура, възпалено гърло, повърхностни язви в устата, грипоподобни симптоми, тежко изтощение, необяснимо кървене и кръвонасядане.
Нарушения на имунната система	нечести	Реакции на свръхчувствителност като уртикария, пруритус, пурпура и екзантем, както и пристъпи на астма (понякога с хипотония)
	редки	Тежки реакции на свръхчувствителност. Симптомите може да бъдат: подуване на лицето, езика и ларинкс, диспнея, тахикардия, хипотония (анафилаксия, ангиоедем или тежък шок). Лупус еритематозус синдром
Психични нарушения	нечести	Безсъние, тревожност
	редки	Депресия, състояние на обърканост, халюцинации
Нарушения на нервната система	чести	Главоболие, сънливост, замаяност, възбуда, раздразнителност
	нечести	Парестезия
	редки	Неврит на очния нерв
Нарушения на очите	нечести	Увреждане на зорните
	редки	Токсична оптична нейропатия
Нарушения на ухото и лабиринта	нечести	Увреден слух, световъртеж
Сърдечни нарушения	много редки	Сърдечна недостатъчност



		миокарден инфаркт (вж. точка 4.4), палпитации, остръ белодробен оток
Съдови нарушения	много редки	Хипертония
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения	нечести	Астма, бронхоспазъм, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	чести	Диспепсия, диария, гадене, повръщане, коремна болка, флатуленция, запек, мелена, хематемеза, стомашно-чревно кървене
	нечести	Гастрит, дуоденална язва, стомашна язва, язви в устата, стомашно-чревна перфорация
	много редки	Панкреатит, езофагит, чревни стриктури
	с неизвестна честота	Екзацербация на колит и болест на Crohn
Хепатобилиарни нарушения	нечести	Хепатит, жълтеница, нарушена чернодробна функция
	редки	Чернодробно увреждане
	много редки	Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	Обрив
	нечести	Уртикария, пруритус, пурпура, ангиоедим, реакция на фоточувствителност
	много редки	Булозни дерматози, вкл. синдром на Стивън-Джонсън, токсична епидермална некролиза и еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, алопеция, некротизиращ фасциит
	с неизвестна честота	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром) Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	нечести	Тубулоинтерстициален нефрит, нефротичен синдром и бъбречна недостатъчност. Остра бъбречна недостатъчност, папиларна некроза (особено при дълготрайна употреба) протичащи с повишена урея в серума
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	Умора
	редки	Едем

Клиничните проучвания показват, че употребата на ибупрофен, особено във високи дози (2 400 mg/ден), може да е свързана с повишаване на риска от артериални тромботични събития (например инфаркт на миокарда или инсулт) (вж. точка 4.4).

Едем, хипертония и сърдечна недостатъчност, както и влошаване на улцерозен колит и болест на Crohn са докладвани във връзка с лечение с НСПВС.



Преходно усещане за парене на уста и гърло може да се получи с приема на БРУФЕН ефервесцентни гранули.

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/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Токсичност

Признания и симптоми на токсичност не са наблюдавани при дози под 100 mg/kg при деца или възрастни. Все пак в някои случаи може да са необходими поддържащи грижи. При деца са наблюдавани признания и симптоми на токсичност при погълнати дози от 400 mg/kg или повече.

Симптоми

При повечето пациенти, които са приемали значителни количества ибупрофен симптомите се проявяват в рамките на 4 до 6 часа.

Най-често докладваните симптоми на предозиране включват гадене, повръщане, коремна болка, летаргия и сънливост. От страна на централната нервна система (ЦНС) се наблюдават главоболие, тинитус, замаяност, конвулсии и загуба на съзнание. Рядко са били докладвани и нистагъм, метаболитна ацидоза, хипотермия, бъбречни ефекти, стомашно-чревно кървене, кома, апнея и депресия от страна на ЦНС и респираторната система. Сърдечно-съдовска токсичност, включително хипотония, брадикардия и тахикардия са докладвани. В случаи на значително предозиране са възможни бъбречна недостатъчност и чернодробна увреда. Голямото предозиране по принцип се понася добре, ако не са приемани други лекарства.

Лечение

Няма специфичен антидот при предозиране с ибупрофен. При погълнати дози над 400 mg/kg в предшестващия 1 час се препоръчва евакуация на стомашното съдържимо, последвано от поддържащи действия.

Пациентите трябва да се лекуват симптоматично, ако е необходимо. До един час след погълъщането на потенциално токсично количество трябва да се приложи активен въглен. Алтернативно, при възрастни трябва да се има предвид стомашен лаваж до първия час след погълъщане на потенциално застрашаващата живота свръхдоза.

Чести или продължителни конвулсии трябва да се овладеят с интравенозно приложение на диазепам.

За най-актуална информация се свържете с местния център по отравянията.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиревматични лекарствени продукти, нестероиди, производни на пропионовата киселина, АТС код: M01AE01.

Ибупрофен е нестероидно противовъзпалително лекарство (НСПВЛ), което в конвенционални животински модели е доказало ефективност чрез инхибиция на простагландиновата синтеза. При хора намалява свързаната с възпалението болка, отоците и повишената температура. Ибупрофен осъществява ефект на потискане върху простагландиновата синтеза чрез потискане на активността на циклооксигеназата.

Освен това ибупрофен обратимо инхибира аденоzin дифосфат- и колаген- индуцираната агрегация на тромбоцити.

Експерименталните данни показват, че при едновременен прием ибупрофен може конкурентно да потиска ефекта на ниски дози ацетилсалицилова киселина по отношение на тромбоцитната агрегация. Някои фармакодинамични проучвания показват, че когато се приемат единични дози ибупрофен 400 mg до 8 ч. преди или 30 мин. след прием на ацетилсалицилова киселина с непосредственото освобождаване (81 mg), се отслабва ефекта по отношение на образуването на тромбоксан или тромбоцитната агрегация. Въпреки че има неясности относно екстраполирането на тези данни към клиничния случай, не може да се изключи възможността редовната дългосрочна употреба на ибупрофен да намалява кардиопротективния ефект на ацетилсалицилова киселина в ниски дози. Смята се, че няма голяма вероятност обичайната употреба на ибупрофен да доведе до клинично значим ефект (вж. точка 4.5).

Ибупрофен потиска синтеза на простагландини в матката, като по такъв начин намалява вътрешното налягане в покой и при контракция, периодичните маточни контракции и количеството простагландини, освободени в кръвообръщението. Смята се, че тези промени обясняват облекчаването на менструалната болка. Ибупрофен потиска бъбречната синтеза на простагландини, което може да доведе до бъбречна недостатъчност, задръжка на течности и сърдечна недостатъчност при пациенти в риск (вж. точка 4.3).

Простагландините се свързват с овуляцията и следователно, употребата на лекарствени продукти, които потискат синтеза на простагландини, може да засегне фертилитета на жените (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.3).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение ибупрофен се абсорбира частично в стомаха и напълно в тънкото черво с бионаличност от 80-90%. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,7 часа (средна стойност) след приема на ефервесцентните гранули на гладно. Ако се приема с храна, пиковите serumни концентрации са 34% по-ниски и се достигат приблизително 2 часа по-късно отколкото, когато се приемат на празен стомах. Приемът на храна не повлиява значително общата бионаличност.

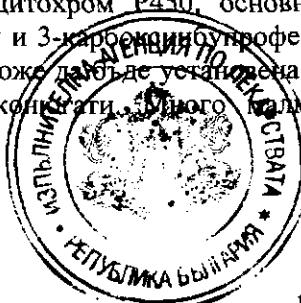
Разпределение

Ибупрофен се свързва екстензивно с плазмените протеини (99%). Ибупрофен има малък обем на разпределение от около 0,12-0,2 l/kg при възрастни.

Метаболизъм

Ибупрофен се метаболизира бързо в черния дроб посредством цитохром P450, основно CYP2C9, на два главни неактивни метаболита, 2-хидроксиibuiprofen и 3-карбоксиibuiprofen. След перорален прием малко по-малко от 90% от пероралната доза може да бъде установена в урината като оксидативни метаболити и техните глюкуронови конjugати. Около 10% от общото количество ибупрофен се екскретира непроменено в урината.

Елиминиране



Екскрецията през бъбреците е бърза и пълна. Полуживотът на елиминиране е приблизително 2 часа. Екскрецията на ибупрофен е пълна 24 часа след приема на последната доза.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Ако няма бъбречно увреждане, съществуват само малки, клинично незначими разлики във фармакокинетичния профил и уринната екскрецията между млади и пациенти в старческа възраст.

Деца

Системната експозиция на ибупрофен в терапевтични дози, адаптирани в зависимост от теглото (5 mg/kg до 10 mg/kg телесно тегло) при деца над 1 годишна възраст изглежда подобна на тази при възрастни.

При деца от 3 месеца до 2,5 години се вижда, че имат по-висок обем на разпределение (l/kg) и клирънс (l/kg/h) на ибупрофен отколкото децата >2,5 до 12 годишна възраст.

Бъбречно увреждане

За пациенти с леко бъбречно увреждане са докладвани повишен несвързан (S)-ibuuprofen, по-високи стойности на AUC за (S)-ibuuprofen и повищено отношение на енантиомерите AUC (S/R) в сравнение със здрави лица.

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, на диализа, свободната фракция на ибупрофен е била около 3% в сравнение с 1% при здрави доброволци. Тежко увреждане на бъбречната функция може да доведе до натрупване на метаболитите на ибупрофен. Значението на този ефект не е известно. Метаболитите могат да се отделят чрез хемодиализа (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Алкохолна болест на черния дроб с леко до умерено увреждане на чернодробната функция не води до значителни промени на фармакокинетични параметри.

При пациенти с цироза с умерено чернодробно увреждане (оценка по Child Pugh 6-10), лекувани с рацемичен ибупрофен е наблюдавано удължаване на полуживота средно 2-пъти и отношението на AUC на енантиомерите (S/R) е сигнификантно по-ниско в сравнение със здрави лица, което показва увреждане на метаболитната инверсия на (R)- ибупрофен към активния (S)-енантиomer (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Субхроничната и хроничната токсичност на ибупрофен в животински модели се наблюдава като лезии и улцерации на стомашно-чревния тракт. *In vitro* и *in vivo* проучвания не показват клинично значима проява на мутагенен потенциал при ибупрофен. В проучвания с плъхове и мишки не са намерени данни за карциногенни ефекти на ибупрофен. Ибупрофен води до инхибиция на овуляцията при зайци, както и нарушения на имплантацията при различни животински видове (заек, плъх, мишка). Експериметални проучвания показват, че ибупрофен преминава плацентата в токсични за майката дози, като е наблюдаван повишен риск от малформации (напр. вентрикуларни септални дефекти).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Безводен натриев карбонат



Кроскармелоза натрий
Ябълчна киселина
Микрокристална целулоза
Захарин натрий
Натриев хидрогенкарбонат
Захароза
Повидон
Портокалова есенция
Натриев лаурилсулфат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Топлинно запечатани сашета от хартия/полиетилен/алуминиево фолио и полиетиленов ламинат.

Брой сашета в опаковка: 12, 20 или 30 сашета.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Майлан ЕООД
Офис сграда „Сердика офиси“
бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20130080

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешаване: 19 февруари 2013 г.
Дата на последно подновяване: 9 август 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2020

