

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДОЛОПЕН 200 mg филмирани таблетки
DOLOREN 200 mg film-coated tablets

ДОЛОПЕН 400 mg филмирани таблетки
DOLOREN 400 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20120534/35
Разрешение №	64657-8, 13-02-2024
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка ДОЛОПЕН 200 mg съдържа 200 mg ибупрофен (*ibuprofen*)
Всяка таблетка ДОЛОПЕН 400 mg съдържа 400 mg ибупрофен (*ibuprofen*).

Помощни вещества:

Всяка таблетка ДОЛОПЕН 200 mg съдържа 8 mg лактоза монохидрат.
Всяка таблетка ДОЛОПЕН 400 mg съдържа 16 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

ДОЛОПЕН 200 mg са бели, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.
ДОЛОПЕН 400 mg са бели, продълговати, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ибупрофен е показан за лечение на:

- Лека до умерена болка, напр. главоболие, включително мигренозно главоболие, зъбобол, ревматични и мускулни болки, лумбо-сакрални болки, невралгия, първична дисменорея
- Фебрилни състояния, симптоми на грип и простуда

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

Възрастни и деца над 12 години (юноши): 200-400 mg като еднократна дневна доза 3-4 пъти дневно през интервал от 4 до 6 часа, като не трябва да се превишава максималната дневна доза от 1200 mg.

При необходимост от прием на лекарствения продукт за повече от 3 дни или влошаване на състоянието, пациентът трябва да се консултира с лекар.

Начин на приложение:

Перорално приложение и само за кратковременна употреба.

Нежеланите лекарствени реакции могат да се сведат до минимум, ако се използва най-ниската ефективна доза в продължение на възможно най-кратък срок, необходим за овладяване на симптомите (вж. точка 4.4).



Педиатрична популация

Ако при юноши е необходимо лечението да се продължи повече от 3 дни или симптомите се влошат, трябва да се направи консултация с лекар.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходима промяна на дозата. НСПВС трябва да се прилагат с повишено внимание при пациентите в старческа възраст, които са по-склонни към нежелани лекарствени реакции и при които има повишен риск от потенциално фатален стомашно-чревен кръвоизлив, улцерация или перфорация (вж. точка 4.4). Ако е необходимо лечение с НСПВС, трябва да се използва най-ниската доза в продължение на най-краткия период, необходим за овладяване на симптомите. Лечението трябва да се подлага редовно на преоценка и да бъде преустановено, ако не се наблюдава подобрение или настъпи непоносимост към лекарството.

Увредена бъбречна функция

При пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция дозата трябва да бъде възможно най-ниска и да се прилага за възможно най-краткия период, необходим за овладяване на симптомите, като същевременно е необходимо да се следи за бъбречната функция (вж. точка 4.3)

Увредена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция дозата трябва да бъде възможно най-ниска и да се прилага за възможно най-краткия период, необходим за овладяване на симптомите, като същевременно е необходимо да се следи за чернодробната функция (вж. точка 4.3)

4.3 Противопоказания

Ибупрофен е противопоказан при пациенти със:

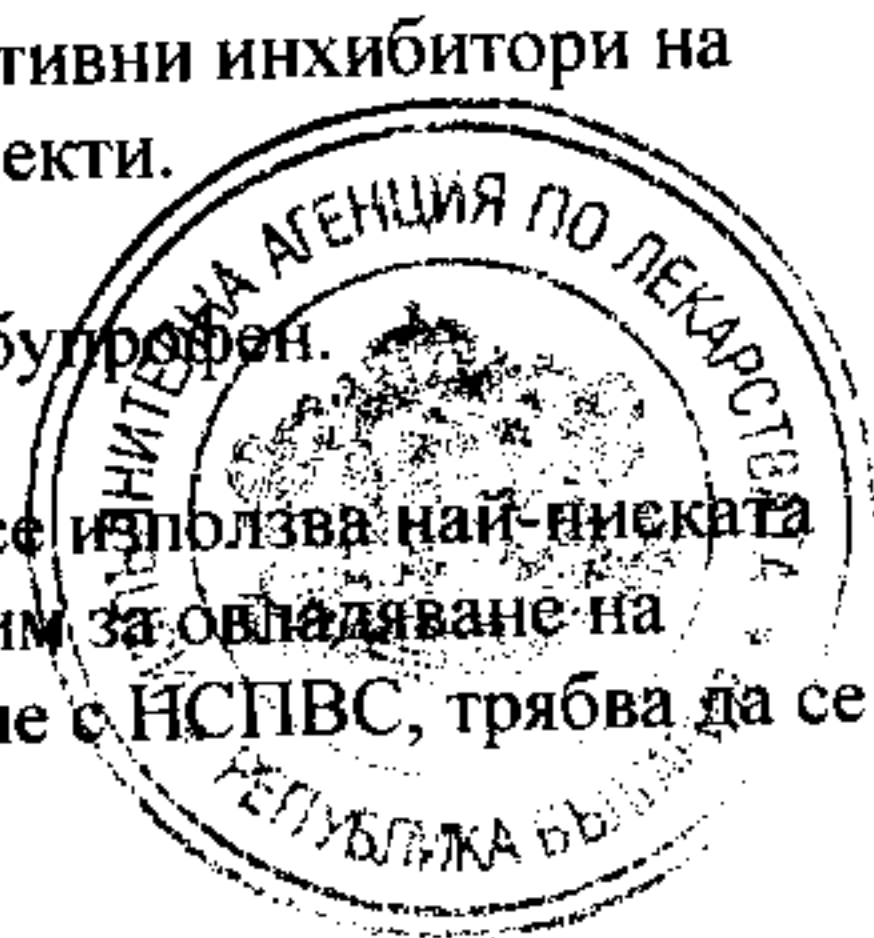
- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества;
- предишни реакции на свръхчувствителност (напр. астма, уртикария, ангиоедем или ринит) към ацетилсалицилова киселина или други НСПВС;
- анамнеза на стомашно-чревен кръвоизлив или перфорация, свързана с предишна терапия с НСПВС;
- активна или неотдавна прекарана пептична язва или гастроинтестинална хеморагия (два или повече изяви епизода на доказана улцерация или кървене);
- тежка чернодробна или тежка бъбречна недостатъчност;
- тежка сърдечна недостатъчност или коронарна болест на сърцето;
- трети триместър от бременността (вж. точка 4.6);
- значителна дехидратация (причинена от повръщане, диария или недостатъчен прием на течности);
- цереброваскуларни или други активни кръвоизливи;
- неизяснени смущения в хемопоезата;
- деца под 12 годишна възраст без лекарско предписание

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Едновременната употреба на ибупрофен с НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва поради възможни адитивни ефекти.

Болните от астма трябва да се консултират с лекар преди да приемат ибупрофен.

Нежеланите лекарствени реакции могат да се сведат до минимум, ако се използва най-ниската ефективна доза в продължение на възможно най-кратък срок, необходим за овладяване на симптомите (вж. точка 4.2). Пациентите, лекувани продължително време с НСПВС, трябва да се изследват редовно за появата на нежелани реакции.



Ибупрофен се прилага само след оценка на съотношението полза-риск в следните случаи:

- системен лупус еритематодес (SLE) или смесено съединително-тъканно заболяване – повишен риск от асептичен менингит (вж точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции)
- вродено нарушение на метаболизма на порфирин (напр. остра интермитентна порфирия);
- през първи и втори триместър от бременността;
- кърмене.

Необходимо е специално внимание в следните случаи:

- гастроинтестинални заболявания, в това число хронични възпалителни интестинални заболявания (улцерозен колит, болест на Крон);
- сърдечна недостатъчност и хипертензия;
- намалена бъбречна функция
- увредена чернодробна функция;
- нарушена коагулация на кръвта;
- алергии, сенна хрема, хроничен оток на носната лигавица, аденоиди, хронична обструктивна белодробна болест или бронхиална астма;
- веднага след сериозна хирургична интервенция.

Гастроинтестинално кървене, улцерация и перфорация

За гастроинтестинално кървене, улцерация и перфорация с възможен фатален изход се съобщава при употреба на всички НСПВС по всяко време на лечението, със или без предупредителни симптоми или анамнеза за сериозни гастроинтестинални инциденти в миналото.

Рискът от гастроинтестинално кървене, улцерация или перфорация се засилва при увеличаване дозите на НСПВС при пациенти с анамнеза за язвена болест, особено ако е съпроводена от усложнения като хеморагия или перфорация (вж. точка 4.3), както и при пациенти в старческа възраст. Такива пациенти трябва да започнат лечението с най-ниската налична доза. За комбинирана терапия със защитни средства (напр. мизопростол или инхибитори на протонна помпа) трябва да се помисли както при тези пациенти, така и при пациенти, които получават едновременно ацетилсалицилова киселина в ниски дози или други лекарства, които могат да засилят гастроинтестиналния риск (виж по-долу точка 4.5).

Пациентите с анамнеза за гастроинтестинална токсичност, особено ако са в напреднала възраст, трябва да съобщават за всички необичайни коремни симптоми (по-специално за гастроинтестинално кървене), особено в началните стадии на лечението.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, които се лекуват едновременно с лекарства, които могат да повишат риска от улцерация или кървене - перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин или хепарин, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина или антитромбоцитни средства като ацетилсалицилова киселина (вж точка 4.5). Ако настъпи гастроинтестинално кървене или улцерация при пациенти, лекувани с ибупрофен, лечението трябва да бъде преустановено.

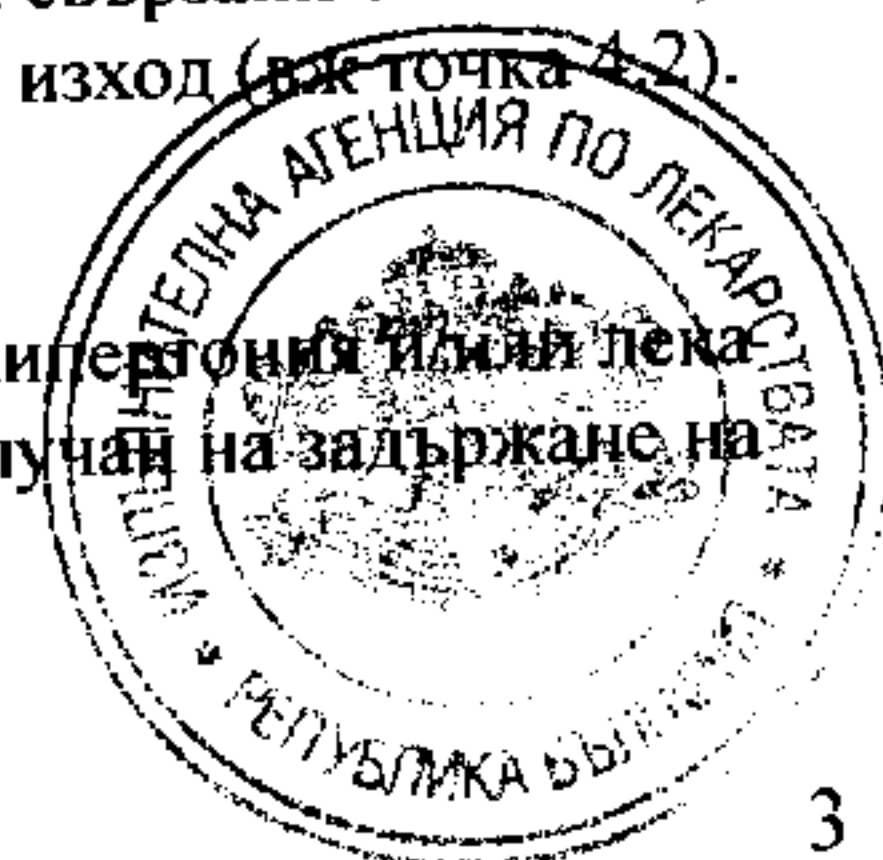
Нестероидните противовъзпалителни средства трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гастроинтестинално заболяване (улцеративен колит, болестта на Крон), тъй като състоянието им може да се обостри (вж точка 4.8).

Пациенти в старческа възраст:

Пациентите в напреднала възраст по-често получават нежелани реакции свързани с НСПВС, особено гастроинтестинално кървене и перфорация с възможен фатален изход (вж точка 4.2).

Сърдечносъдови и цереброваскуларни ефекти

Необходимо е мониториране и консултации за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност, тъй като се съобщават случаи на задържане на течности и оток във връзка с терапия с НСПВС.



Епидемиологични данни показват, че употребата на ибупрофен, особено във високи дози (2400 mg дневно) и за продължителен период може да е свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития като инфаркт на миокарда или инсулт. Като цяло, епидемиологичните проучвания не показват, че ибупрофен в ниски дози (напр. $\leq 1200\text{mg}$ дневно) се свързва с повишен риск от артериални тромботични събития, особено инфаркт на миокарда.

Пациенти с неовладяна хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, потвърдена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или цереброваскуларна болест трябва да бъдат лекувани с ибупрофен само след внимателна преценка. Такава преценка трябва да се направи и преди началото на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за кардиоваскуларни събития (напр. хипертония, захарен диабет и пушене).

Случаи на синдром на Kounis са докладвани при пациенти, лекувани с ибупрофен. Синдромът на Kounis се дефинира като сърдечносъдови симптоми в резултат на алергична реакция или реакция на свръхчувствителност, свързана с констрикция на коронарните артерии и потенциално водеща до инфаркт на миокарда.

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR), в това число ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром) и остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP), които може да са животозастрашаващи или с летален изход, са докладвани във връзка с употребата на ибупрофен (вж точка 4.8). Повечето от тези реакции възникват в рамките на първия месец.

При поява на признаци и симптоми, предполагащи появата на тези реакции, ибупрофен трябва да бъде незабавно спряно и да се обмисли алтернативно лечение (спорд необходимостта).

Ефект върху бъбреците

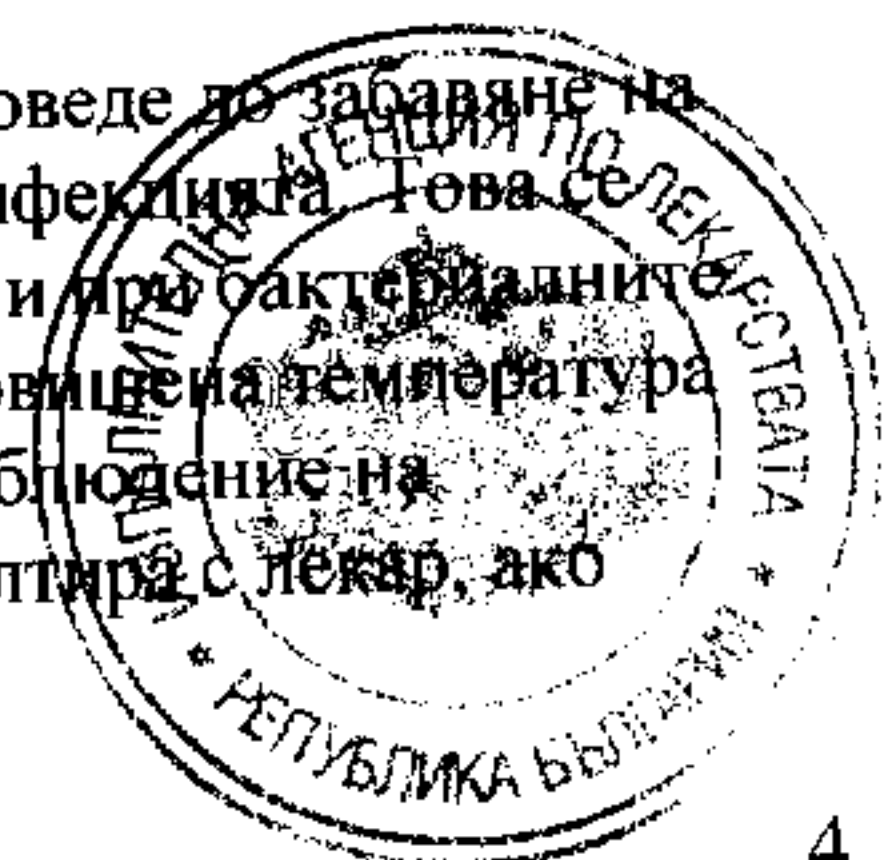
Ибупрофен може да предизвика задържане на натрий, калий и течности при пациенти, които не са страдали в миналото от бъбречни нарушения, поради неговия ефект върху бъбречната перфузия. Това може да причини оток или даже да доведе до сърдечна недостатъчност или хипертония при пациенти с такова предразположение.

Както и при другите НСПВС, продължителното приложение на ибупрофен при животни води до бъбречна папиларна некроза и други патологични промени, свързани с бъбреците. При хора се съобщава за остър интерстициален нефрит с хематурия, протеинурия и понякога хефротичен синдром. Наблюдавани са случаи на бъбречна токсичност при пациенти, при които простагландините играят компенсаторна роля за поддържане на бъбречната перфузия. При тези пациенти прилагането на НСПВС може да доведе до дозозависимо намалено образуване на простагландини и на второ място, в бъбречния кръвоток, което може да предизвика явна бъбречна декомпенсация. Пациентите с най-голям риск от такава реакция са тези с нарушена бъбречна функция, сърдечна недостатъчност, нарушена чернодробна функция, пациенти приемащи диуретици и АСЕ инхибитори и пациенти в напреднала възраст. След като лечението с НСПВС бъде преустановено, пациентите се връщат към състоянието си от преди лечението.

Съществува риск от бъбречно увреждане при юноши с дехидратация.

Маскиране на симптомите на подлежащите инфекции

Ибупрофен 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 ибупрофен се прилага за лечение на повишена 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 персистерат или се влошават.



Други предпазни мерки

Възможно е предизвикване на бронхоспазъм, уртикария или ангиоедем при пациенти, страдащи от или с анамнеза за бронхиална астма, хроничен ринит, синусит, полипи в носа, аденоиди или алергии.

При дългосрочно лечение с високи дози аналгетици може да настъпи главоболие, което не трябва да се лекува с високи дози от лекарствения продукт. Общо взето, обичайният прием на аналгетици, особено на комбиниран прием на аналгетични субстанции, може да предизвика постоянно увреждане на бъбреците и риск от бъбречна недостатъчност (аналгетична нефропатия).

По време на лечение с ибупрофен са наблюдавани случаи със симптоми на асептичен менингит, като схващане на врата, главоболие, гадене, повръщане, фебрилитет или дезориентация при пациенти със съществуващи автоимунни нарушения (системен лупус еритематодес, смесена тъканно-съединителна болест).

Има ограничен брой доказателства, че лекарства, които задържат синтеза на циклооксигеназата/простагландините, могат да причинят увреждане на фертилитета при жените чрез въздействие върху овулацията. Това е обратимо при прекъсване на лечението.

Ибупрофен може временно да инхибира тромбоцитната агрегация и да удължи времето на кръвене. Ето защо, пациентите с нарушения в коагулацията или на лечение с антикоагуланти трябва внимателно да бъдат наблюдавани.

При продължително лечение с ибупрофен е необходимо редовно мониториране на чернодробната и бъбречната функции, както и на кръвната картина, особено при високорискови пациенти.

Трябва да се избягва консумацията на алкохол, тъй като той засилва страничните ефекти на НСПВС, особено когато се уврежда гастроинтестиналният тракт или централната нервна система.

Пациентите на ибупрофен трябва да съобщават на лекаря и лечението да бъде прекратено, ако забележат признаци и симптоми на гастроинтестинална улцерация или кръвене, замъглено виждане или други симптоми, свързани с очите, кожен обрив, повишаване на телесното тегло или едем.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не бива да приемат това лекарство.

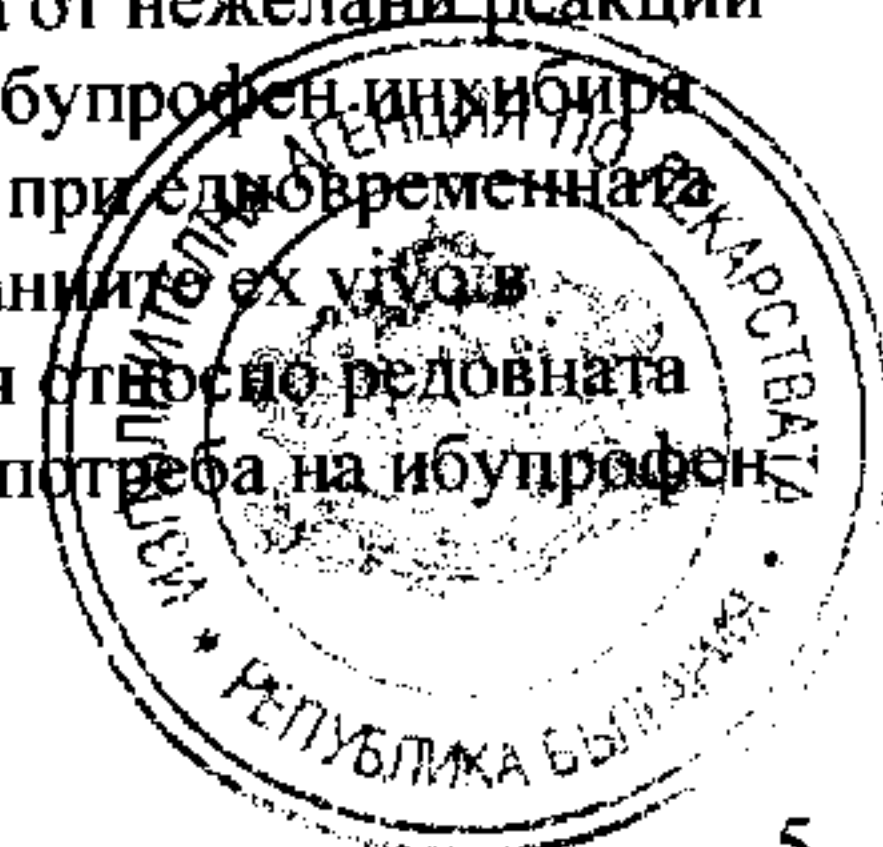
Долорен съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба на ибупрофен и следните вещества трябва да се избягва:

Ацетилсалицилова киселина, освен ако ниска доза ацетилсалицилова киселина (под 75 mg дневно) е била предписана от лекар, тъй като това може да повиши риска от нежелани реакции (вж точка 4.3 Противопоказания). Експериментални данни показват, че ибупрофен инхибира ефекта на ацетилсалициловата киселина върху тромбоцитната агрегация при едновременната употреба. Ограничените данни обаче, и несигурната екстраполация на данните *ex vivo* в клинична ситуация показват, че не могат да се правят твърди заключения относно редовната употреба на ибупрофен и няма клинично значим ефект при свободната употреба на ибупрофен (вж точка 5.1).



Други нестероидни противовъзпалителни средства: В резултат на синергични ефекти, едновременното прилагане на няколко нестероидни противовъзпалителни средства може да повиши риска от гастроинтестинални язви и кръвоизливи. По тази причина едновременното приложение на ибупрофен с други НСПВС трябва да се избягва (вж точка 4.4).

Антикоагуланти: Нестероидните противовъзпалителни средства могат да засилят ефекта на антикоагулантите като варфарин или хепарин (вж точка 4.4). В случай на едновременно приложение се препоръчва да се мониторира състоянието на коагулация.

Тиклопидин:

Нестероидните противовъзпалителни средства не трябва да се комбинират с тиклопидин поради риск от адитивен ефект при инхибиране на тромбоцитната функция.

Метотрексат: НСПВС блокират тубуларната секреция на метотрексат и могат да настъпят някои метаболитни взаимодействия в резултат на намаления клирънс на метотрексат. Приложението на ибупрофен 24 часа преди или след прилагане на метотрексат може да доведе до повишена концентрация на метотрексат и до засилване на токсичните му ефекти. Ето защо трябва да се избягва едновременната употреба на НСПВС и метотрексат във високи дози. Освен това, трябва да се вземе под внимание потенциалния риск от взаимодействие с ниски дози метотрексат, особено при пациенти с увредена бъбречна функция. При комбинирано лечение трябва да се мониторира бъбречната функция.

Ибупрофен трябва да се прилага с внимание в комбинация със следните вещества:

Моклобемид: Засилва ефекта на ибупрофен.

Фенитоин, литий: Едновременното приложение на Ибупрофен с фенитоин или литиеви лекарствени продукти може да повиши серумната концентрация на последните. Необходимо е да се следи серумната концентрация на литий и се препоръчва да се следи нивото на серумната концентрация на фенитоин.

Сърдечни гликозиди: НСПВС могат да обострят сърдечната недостатъчност, да понижат GFR и да повишат плазмената концентрация на сърдечните гликозиди. Препоръчва се мониториране на серумния дигоксин.

Диуретици и антихипертензивни средства: Диуретиците и АСЕ-инхибиторите могат да повишат нефротоксичността на нестероидните противовъзпалителни средства. НСПВС могат да намалят ефекта на диуретиците и антихипертензивните средства, включително АСЕ-инхибитори и бета-блокери. При пациенти с намалена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с намалена бъбречна функция) едновременното приложение на АСЕ-инхибитор и антагонист на ангиотензин II с лекарствен продукт – инхибитор на циклооксигеназа може да доведе до по-нататъшно увреждане на бъбречната функция и след това до остра бъбречна недостатъчност. Това обикновено е обратимо. Ето защо трябва да се внимава с такива комбинации, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да се инструктират да поемат достатъчно течности и стойностите на бъбречната функция трябва редовно да се следят веднага след началото на комбинираната терапия.

Едновременното приложение на Ибупрофен и калий-съхраняващи диуретици или АСЕ-инхибитори може да доведе до хиперкалиемия. Необходимо е внимателно да се мониторира нивото на калий.

Каптоприл: Данни от проучвания показват, че ибупрофен противодейства на ефекта на каптоприл за повишена екскреция на натрий.

Аминогликозиди: НСПВС могат да забавят елиминирането на аминогликозиди и могат да увеличат тяхната токсичност.



Селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI): Повишен риск от гастроинтестинално кървене (вж точка 4.4).

Циклоспорин: Рискът от бъбречно увреждане, причинено от циклоспорин, се засилва от едновременното прилагане на някои НСПВС. Този ефект не може да се изключи и за комбинацията от циклоспорин и ибупрофен.

Холестирамин: Едновременното лечение с холестирамин и ибупрофен води до удължена и намалена (25%) абсорбция на ибупрофен. Лекарствените продукти трябва да се прилагат през интервал от най-малко един час.

Такролимус: Повишен риск от нефротоксичност.

Зидовудин: Има данни за повишен риск от хемартроза и хематом при HIV-положителни хемофилици, които са на комбинирано лечение със зидовудин и ибупрофен. При едновременната употреба на зидовудин и НСПВС може да се наблюдава повишен риск от хематотоксичност. Препоръчва се изследване на кръвта 1-2 седмици след началото на едновременното приложение.

Ритонавир: Може да повиши плазмените концентрации на НСПВС.

Мифепристон: Ако НСПВС се прилагат 8-12 дни след приложението на мифепристон, те могат да намалят ефекта на мифепристон.

Пробенецид или сулфинпиразон: Може да забави елиминирането на ибупрофен. Намалява се урикозуричното действие на тези вещества.

Хинолонови антибиотици: Пациенти, които приемат НСПВС и хинолони са изложени на повишен риск от конвулсии.

Сулфонилурейни средства: НСПВС могат да повишат хипогликемичния ефект на сулфонилурейните средства. При едновременното приложение се препоръчва да се мониторира нивата на кръвната захар.

Кортикостероиди: Повишен риск от гастроинтестинална улцерация или кървене (вж точка 4.4).

Антитромбоцитни агреганти (напр. клопидогрел и тиклопидин): Повишават риска от гастроинтестинално кървене (вж точка 4.4).

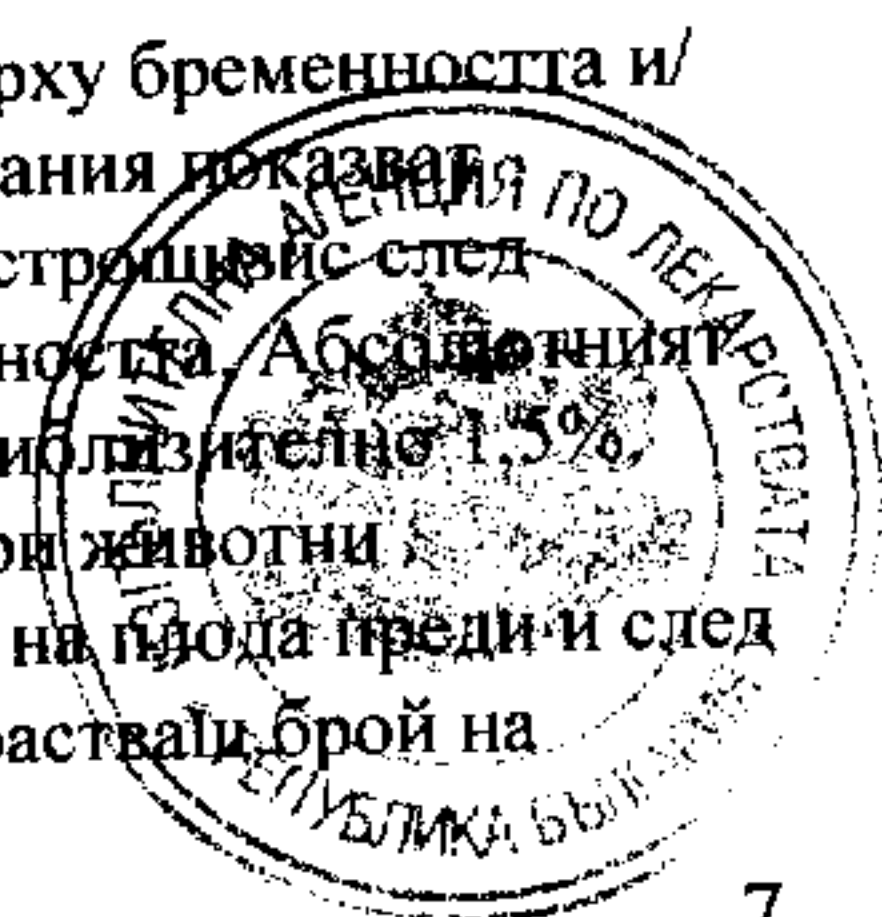
Алкохол, бисфосфонати и окспентифилин (пентоксифилин): Могат да предизвикат гастроинтестинални нежелани лекарствени реакции и риск от кървене и улцерация.

Баклофен: Повишена токсичност на баклофен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Блокирането на простагландиновия синтез може да има нежелан ефект върху бременността и/или ембрионалното/фетално развитие. Данни от епидемиологични проучвания показват повишен риск от спонтанен аборт, също така сърдечни малформации и гастроинтестинални усложнения след употреба на инхибитор на простагладинавия синтез в началото на бременността. Абсолютният риск от сърдечносъдова малформация се засилва от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Рискът се увеличава с дозировката и продължителността на лечението. При животни приложението на инхибитор на простагландиновия синтез води до загуба на плода преди и след имплантация и ембрио/фетална смъртност. Освен това се съобщава за нарастващ брой на



различни малформации, включително и сърдечно-съдови при животни, на които е прилаган инхибитор на простагландиновия синтез по време на органогенеза.

Употребата на ибупрофен след двадесетата седмица от бременността може да причини олигохидрамнион в резултат от увреждане на бъбречната функция. Това може да се случи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо след прекратяването му. В допълнение, има докладвани случаи на стеснение на *ductus arteriosus* след лечение през втория триместър, повечето от които са се възстановили след прекратяване на лечението. Следователно, през първото и второто тримесечие от бременността, ибупрофен не трябва да се прилага, освен при ясни медицински показания. Ако ибупрофен се използва от жена, която се опитва да забременее или през първото и второто тримесечие на бременността, дозировката трябва да бъде възможно най-ниска, а продължителността на лечението - възможно най-кратка. Трябва да се обмисли мониторинг на плода за олигохидрамнион и стеснение на *ductus arteriosus* след експозиция на ибупрофен в продължение на няколко дни след двадесета гестационна седмица. Приемът на ибупрофен трябва да бъде прекратен, ако се наблюдават олигохидрамнион или стеснение на *ductus arteriosus*.

През третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да изложат плода на следните рискове:

- кардио-пулмонарна токсичност (преждевременно стеснение/затваряне на *ductus arteriosus* и пулмонарна хипертония);
- увреждане на бъбречната функция, което може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидрамнион (вж. по-горе),

а майката и новороденото в края на бременността, на риск от:

- възможно удължаване на времето на кървене – антиагрегантен ефект, който може да настъпи даже при много ниски дози;
 - блокиране на контракциите на матката, което води до забавено или удължено раждане.
- Следователно ибупрофен е противопоказан по време на последния триместър на бременността.

Кърмене

Ибупрофен се отделя в кърмата, но при терапевтични дози по време на краткосрочно лечение рискът от ефект върху кърмачето изглежда малко вероятен. Ако все пак е предписано по-продължително лечение, трябва да се помисли за ранното отбиване на кърмачето.

Фертилитет

Употребата на Ибупрофен може да увреди фертилитета и затова не се препоръчва при жени, които се опитват да заченат. При жени, които имат проблеми със зачеването или се изследват за безплодие, трябва да се помисли за преустановяване приема на ибупрофен.

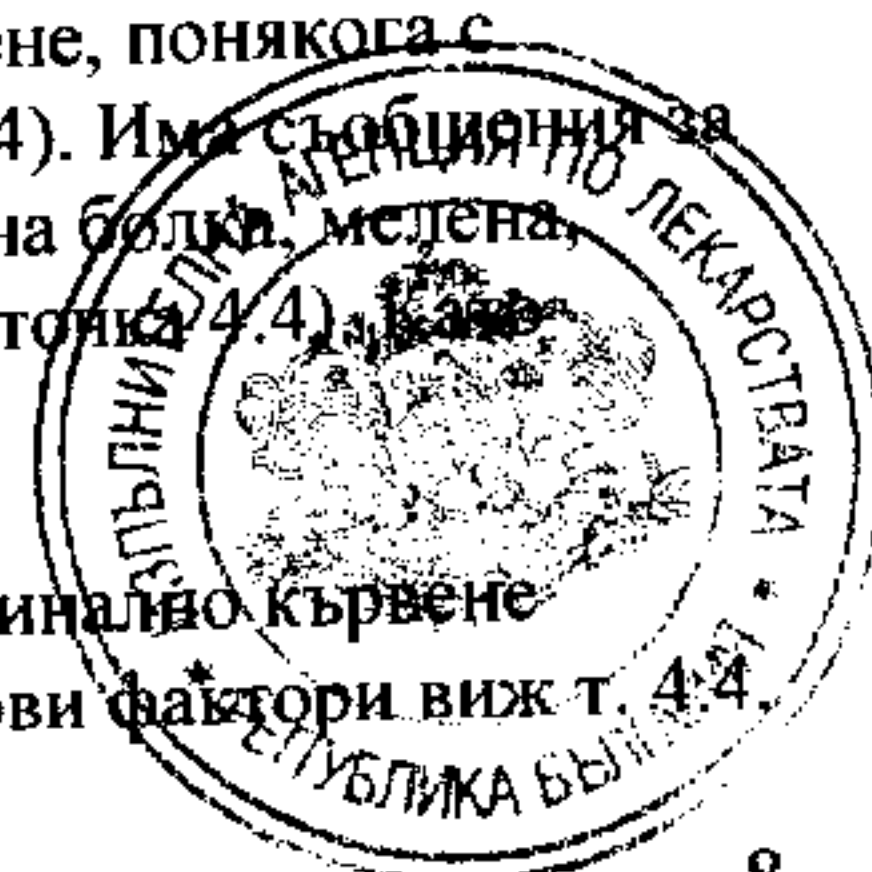
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Обикновено ибупрофен не повлиява способността за шофиране и работа с машини. И все пак, тъй като в големи дози могат да се наблюдават нежелани реакции като умора, сънливост, световъртеж (за него се съобщава често) и зрителни смущения (нечесто), в отделни случаи те могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини. Този ефект се засилва от едновременната консумация на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) са гастроинтестиналните смущения. Наблюдават се: пептична язва, перфорация или гастроинтестинално кървене, понякога с фатален изход и особено при пациенти в напреднала възраст (вж. точка 4.4). Има съобщения за гадене, повръщане, диария, флатуленция, констипация, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцеративен стоматит, обострен колит и болест на Крон (вж. точка 4.4). Честа нечеста реакция се наблюдава гастрит.

НЛР са в повечето случаи дозозависими. Особено рискът от гастроинтестинално кървене зависи от дозировката и продължителността на лечението. За други рискови фактори виж т. 4.4.



Данни от клинични и епидемиологични изпитвания показват, че употребата на ибупрофен, особено в големи дози (2400 mg дневно) и при продължително лечение, се свързва с леко повишен риск от артериални тромботични събития (напр. миокарден инфаркт или инсулт) (вж. точка 4.4).

Във връзка с лечението с нестероидни противовъзпалителни средства има съобщения за едем, хипертония и сърдечна недостатъчност.

НЛР не са толкова чести при максимална доза 1200 mg дневно.

Нежеланите реакции са подредени по честота, според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$) включително отделни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Лабораторни изследвания	
Редки:	Повишени нива на азот в кръвната урея, на серумните трансаминази и алкалната фосфатаза, понижени стойности на хемоглобин и хематокрит, блокиране на тромбоцитната агрегация, удължено време на кръвене, намалено ниво на серумния калций, повишение на серумната концентрация на пикочната киселина.
Сърдечни нарушения	
Много редки:	Палпитации, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, остър белодробен едем, едем
С неизвестна честота:	Синдром на Kounis
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много редки:	Анемия, левкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоза. Първите симптоми или признаци могат да включват; фебрилни състояния, възпаление на гърлото, повърхностни язви в устната кухина, грипозни симптоми, тежка умора, кръвене от носа и кожата.
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие, сънливост, световъртеж, умора, ажитация, замаяване, безсъние, раздразнителност
Много редки:	Асептичен менингит
Очни нарушения	
Нечести:	Зрителни смущения
Редки:	Токсична амблиопатия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Много редки:	Тинитус
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
С неизвестна честота:	Ринит, бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Стомашни киселини, диспепсия, коремна болка, гадене, повръщане, флатуленция, диария, констипация
Чести:	Гастроинтестинални язви, понякога с кръвене и перфорация (вж. точка 4.4), скрита кръвозагуба, която може да доведе до анемия, мелена, хематемеза, улцеративен стоматит, колит, обостряне на чревна непроходимост, усложнения от дивертикули на дебелото черво

	(перфорация, фистула)
Нечести:	Гастрит
Много редки:	Езофагит, панкреатит, интестинални стриктури (чревни стеснения)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести:	Едем, особено при пациенти с артериална хипертония или бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром, интерстициален нефрит, който може да бъде свързан с бъбречна недостатъчност.
Много редки:	Бъбречна папиларна некроза при продължителна употреба (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Фотосенсибилизация
Много редки:	Тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (включително еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза)
С неизвестна честота	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром) Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
Съдови нарушения	
Много редки:	Хипертония
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Реакции на свръхчувствителност – уртикария, сърбеж, пурпура и екзантема, както и астматични пристъпи (понякога с хипотония)
Редки:	Синдром на лупус еритематодес
Много редки:	Тежки реакции на свръхчувствителност. Симптомите могат да включват: лицев оток, набъбване на езика, вътрешно ларингеално набъбване със свиване на дихателните пътища, диспнея, тахикардия, понижаване на кръвното налягане до точката на животозастрашаващ шок.
Хепато-билиарни нарушения	
С неизвестна честота:	Нарушена чернодробна функция, чернодробна недостатъчност, хепатит и жълтеница
Психични нарушения	
Редки:	Депресия, объркване, халюцинации

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 нежелани реакция към: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

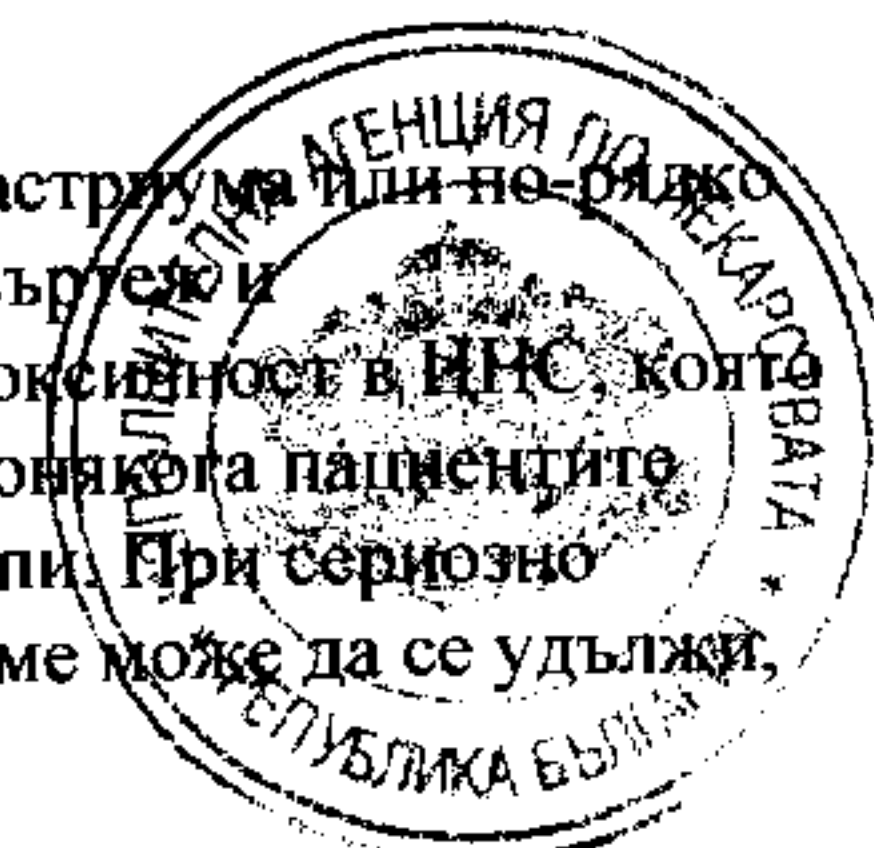
4.9 Предозиране

Поглъщането на повече от 400 mg/kg от деца може да се прояви чрез различни симптоми. При възрастни реакциите на предозиране не са така изразени. Периодът на полуживот при предозиране е 1,5-3 часа.

При сериозно отравяне може да настъпи метаболитна ацидоза.

Симптоми

Симптомите на предозиране включват гадене, повръщане, болки в епигастриума или по-рядко диария. Възможно е да настъпят тинитус, главоболие, замайване, световъртеж и гастроинтестинално кървене. При по-сериозно отравяне се наблюдава токсичност в ЦНС, която се изразява в сънливост, понякога възбуда и дезориентация или кома. Понякога пациентите изпадат в конвулсии. При деца може да се наблюдава миоклонус с крампи. При сериозно отравяне може да настъпи метаболитна ацидоза и протромбиновото време може да се удължи.



вероятно поради действието и ациркулиращите кръвосъсирващи фактори. Възможни са остра бъбречна недостатъчност, чернодробно увреждане, хипотония, потискане на дишането и цианоза. При астматиците е възможно обостряне на астмата.

Лечение

Лечението е поддържащо и симптоматично, като включва поддържането на чисти дихателни пътища и мониториране на сърдечните и жизнени показатели до стабилизиране на пациента. Препоръчва се промивка на стомаха или перорално приложение на активен въглен в срок от 1 час, ако пациентът е приел повече от 400 mg/kg телесно тегло. Ако Ибупрофен вече е абсорбиран е необходимо прилагане на алкални субстанции, за да се ускори екскрецията на киселинния ибупрофен в урината. При наличие на чести или продължителни конвулсии, те трябва да се лекуват с интравенозно приложен диазепам или лоразепам. В случай на астма да се използват бронходилататори. Не съществува специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нестероидни противовъзпалителни и антиревматични лекарствени продукти, производни на пропионовата киселина
АТС код: M01AE01

Ибупрофен е нестероидно противовъзпалително средство, което притежава аналгетично, противовъзпалително и антипиретично действие. Животински модели за болка и възпаление показват, че ибупрофен ефективно инхибира синтеза на простагландините. При хора, ибупрофен облекчава болката, причинена от възпаление или свързана с него, оток и повишена температура. Ибупрофен има инхибиторен ефект върху простагландиновия синтез като инхибира активността на циклооксигеназата. Освен това ибупрофен има инхибиторен ефект върху ADP (аденозин дифосфат) или колаген-стимулирана тромбоцитна агрегация.

Експериментални данни показват, че ибупрофен може да блокира ефекта на аспирин в ниски дози върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат едновременно. В едно проучване, при което еднократна доза ибупрофен 400 mg е приложена 8 часа преди или 30 минути след прилагане на ацетилсалицилова киселина с незабавно освобождаване (81 mg), се наблюдава намален ефект на ацетилсалициловата киселина върху образуването на тромбоксан или тромбоцитна агрегация. Ограничените данни и несигурността относно екстраполацията на данни *ex vivo* към клинична ситуация показват, че не могат да се правят твърди заключения за редовната употреба на ибупрофен и че клинично значим ефект е малко вероятен при свободната употреба на ибупрофен.

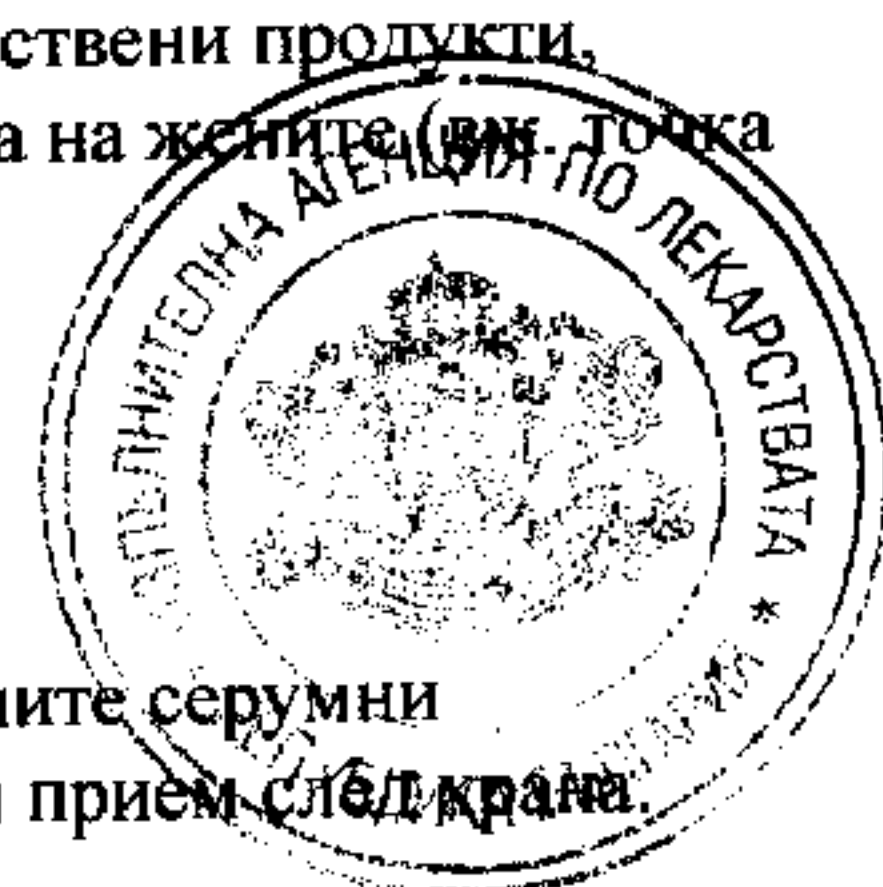
Ибупрофен инхибира простагландиновия синтез в матката, с което намалява отпускането на матката и активното налягане, периодичните контракции на матката и количеството простагландини, които се освобождават в кръвообращението. С тези промени се обяснява облекчаването на менструалните болки. Ибупрофен блокира бъбречния простагландинов синтез, който може да доведе до бъбречна недостатъчност, задържане на течности и сърдечна недостатъчност при рискови пациенти (вж. точка 4.3).

Простагландините са свързани с овулацията и затова употребата на лекарствени продукти, които блокират простагландиновия синтез могат да повлияят фертилитета на жените (вж. точка 4.4, 4.6 и 5.3).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Ибупрофен се абсорбира бързо от гастроинтестиналния тракт, максималните серумни концентрации се достигат 45 минути след прием на гладно и 1-2 часа при прием след храна.



Разпределение:

Ибупрофен се разпределя бързо в целия организъм. Свързането с плазмените протеини е около 99 %.

Метаболизъм:

Ибупрофен се метаболизира в черния дроб (хидроксилиране, карбоксилиране).

Екскреция:

Елиминационният полуживот е приблизително 2,5 часа при здрави индивиди. Фармакологично неактивните метаболити се екскретират основно (90 %) през бъбреците, но също и през жлъчката.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тъй като ибупрофен е добре познат и широко използван, предклиничните данни за безопасност са документирани.

Субхроничната и хроничната токсичност на ибупрофен е показана главно в проучвания с животни като увреждане на храносмилателния тракт и язви.

Тестовите *in vitro* и *in vivo* не показват клинично значими признаци на мутагенен потенциал на ибупрофен.

Не са наблюдавани карциногенни ефекти при мишки и плъхове.

Ибупрофен инхибира овулацията при зайци и уврежда имплантацията при различни животински видове (зайци, плъхове и мишки). При репродуктивни тестове, проведени с плъхове и зайци, ибупрофен преминава през плацентата. Когато се използват токсични за майката дози, по-често се наблюдават малформации (т.е. вентрикуларен септален дефект).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощни вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460)

Лактоза монохидрат

Кроскармелоза натрий

Колоиден силициев диоксид, безводен

Поливинил пиролidon

Царевично нишесте

Натриев лаурил сулфат

Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие

Хидроксипропил целулоза

Хипромелоза (3 cps) (E464)

Полиетилен гликол 400

Хипромелоза (6cps) (E464)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25° С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Al блистери

Опаковки:

ДОЛОРЕН 200 mg филмирани таблетки - 10 или 20 таблетки.

ДОЛОРЕН 400 mg филмирани таблетки - 12 или 24 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД
ул. Атанас Дуков №29, ет. 3,
1407 София, България
тел.: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ДОЛОРЕН 200 mg филмирани таблетки – Рег. номер 20120534
ДОЛОРЕН 400 mg филмирани таблетки – Рег. номер 20120535

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

Дата на първо разрешаване: 09.11.2012 г.
Дата на подновяване на разрешението за употреба: 07.11.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2023

