

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170169
Разрешение №	64232-3 / 21-12-2023
BG/MA/MP	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ибупрофен Б. Браун 400 mg/100 ml инфузионен разтвор
Ibuprofen B. Braun 400 mg/100 ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 4 mg ибупрофен (ibuprofen).

Всяка бутилка от 100 ml съдържа 400 mg ибупрофен (ibuprofen).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки ml разтвор съдържа 9.10 mg натриев хлорид (3.58 mg натрий).

Всяка бутилка от 100 ml съдържа 910 mg натриев хлорид (358 mg натрий).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен до бледожълт инфузионен разтвор, свободен от видими частици.

pH: 6,8 – 7,8

Осмоларитет: 310 – 360 mOsm/L

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ибупрофен Б. Браун е показан за употреба при възрастни за краткосрочно симптоматично лечение на остра умерена болка и за краткосрочно симптоматично лечение на висока температура, когато интравенозното приложение е клинично оправдано, когато други пътища на прилагане не са възможни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Най-ниската ефективна доза трябва да се използва за най-краткото време, необходима за облекчаване на симптомите (вж. точка 4.4). Това може да намали до минимум нежеланите реакции.

Употребата трябва да бъде ограничена до ситуации, при които пероралното приложение е неподходящо. Пациентите трябва да преминат към перорално лечение веднага щом това е възможно.

Лечението не трябва да продължава повече от 3 дни.

За да се намали до минимум риска от възможни нежелани реакции на бъбречно ниво, трябва да се поддържа адекватна хидратация на пациента.

Възрастни



Препоръчителната доза е 400 mg ибупрофен на всеки 6 до 8 часа, ако е необходимо. Препоръчителната максимална дневна доза е 1200 mg и не трябва да се превишава.

Пациенти в старческа възраст

Както при всички нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), трябва да се вземат предпазни мерки при лечение на пациенти в старческа възраст, тъй като те обикновено са по-податливи на нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 4.8), по-вероятно е да развият бъбречна, чернодробна и сърдечносъдова дисфункция и да използват съпътстващо лечение. По-конкретно, за тази популация е препоръчително да се прилага най-ниската ефективна доза за възможно най-кратката необходима продължителност за контролиране на симптомите. Лечението трябва да се преразглежда на редовни интервали и да бъде прекратено, ако не се наблюдава полза или възникне непоносимост.

Бъбречна недостатъчност

Трябва да се вземат предпазни мерки, когато НСПВС се използват при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане първоначалната доза трябва да се намали и да се поддържа възможно най-ниска за най-краткия период, необходим за контролиране на симптомите, а бъбречната функция трябва да се наблюдава. Този лекарствен продукт е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Чернодробна недостатъчност

Трябва да се вземат предпазни мерки, когато НСПВС се използват в тази популация, въпреки че не са били наблюдавани разлики във фармакокинетичния профил. Пациенти с лека или умерена чернодробна недостатъчност трябва да започнат лечението с намалени дози, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска за най-краткия необходим период и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Този лекарствен продукт е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при деца и юноши. Използването на Ибупрофен Б. Браун не е проучено при деца и юноши. Следователно безопасността и ефикасността не са установени.

Начин на приложение

За интравенозно приложение. Ибупрофен Б. Браун се предписва от лекар и трябва да се прилага само от квалифицирани медицински специалисти в среда, в която е на разположение подходящо оборудване (по време на лечението).

Разтворът трябва да се прилага като интравенозна инфузия над 30 минути.

4.3 Противопоказания



- Свръхчувствителност към активното вещество, към други НСПВС или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за бронхоспазъм, астма, ринит, ангиоедем или уртикария, свързани с приемането на ацетилсалицилова киселина (АСК) или други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).
- Състояния, включващи повишена склонност или активно кървене като тежки нарушения в коагулацията (напр. тромбоцитопения).
- Активна или анамнеза за рецидивираща пептична язва/кървене (два или повече отделни епизода на доказана язва или кървене).
- Анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързана с предишно лечение с НСПВС.
- Мозъчносъдово или друго активно кървене.
- Тежка чернодробна или бъбречна недостатъчност.
- Тежка сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA).
- Тежка дехидратация (причинена от повръщане, диария или недостатъчен прием на течности).
- Бременност, в последния триместър (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нежеланите реакции могат да бъдат намалени до минимум чрез използване на най-ниската ефективна доза за най-краткото време, необходими за контролиране на симптомите (вж. точка 4.8).

Трябва да се избягва едновременната употреба на Ибупрофен Б. Браун с НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (Coxib) (вж. точка 4.5).

Честотата на нежеланите реакции към НСПВС се увеличава при пациенти в старческа възраст, особено стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни рискове:

Стомашно-чревно кървене, язва или перфорация, които могат да бъдат фатални, са докладвани по време на лечение с всички НСПВС, със или без предупредителни симптоми, или при анамнеза за сериозни стомашно-чревни събития.

Рискът от стомашно-чревно кървене, язва или перфорация е по-висок с нарастване на дозата на НСПВС при пациенти с анамнеза за язва, особено ако е усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3), и при пациенти в старческа възраст. Тези пациенти трябва да започнат лечение с най-ниската възможна доза. За тези пациенти трябва да се обмисли комбинирано лечение със защитни вещества (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа), а също и за пациенти, за които се изисква едновременно приложение на ниска доза ацетилсалицилова киселина (АСК) или други лекарства, които могат да увеличат стомашно-чревния риск (вж. по-долу и точка 4.5).

Пациенти с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено в старческа възраст, следва да съобщават всякакви необичайни коремни симптоми (особено стомашно-чревно кървене), особено в началните етапи на лечението.



Препоръчва се повишено внимание при пациенти, получаващи съпътстващи лекарства, което може да увеличи риска от язва или кървене като перорални кортикостероиди, антикоагуланти (напр. варфарин), тромбоцитни антиагреганти (напр. ацетилсалицилова киселина (АСК)) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (вж. точка 4.5).

Когато при пациенти, получаващи Ибупрофен Б. Браун, възникне стомашно-чревно кървене или язва, лечението трябва да бъде прекратено (виж. точка 4.3).

НСПВС следва да се дават внимателно при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Крон), тъй като това състояние може да се влоши (вж. точка 4.8).

Сърдечносъдови и мозъчносъдови реакции:

Клинични проучвания показват, че използването на ибупрофен, особено при висока доза (2400 mg/ден), може да се свързва с леко повишен риск от артериални тромботични събития (напр. инфаркт на миокарда или инсулт). Като цяло епидемиологичните изследвания не предполагат, че ниска доза ибупрофен (например ≤ 1200 mg/ден) е свързана с повишен риск от артериална тромбоза.

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-III), установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчносъдови заболявания трябва да се лекуват с ибупрофен след внимателна преценка и трябва да се избягват високи дози (2400 mg/ден).

Тежки кожни реакции:

Сериозни кожни реакции, някои от тях фатални, включително екسفолитивен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, се съобщават много рядко във връзка с употребата на НСПВС (вж. Точка 4.8). Изглежда, че пациентите са изложени на най-висок риск за тези реакции в началото на терапията: началото на тези реакции в повечето случаи е в рамките на първия месец от лечението. Съобщава се за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) във връзка с лекарствени продукти, съдържащи ибупрофен. Лечението с Ибупрофен Б. Браун трябва да се прекрати при първата поява на признаци и симптоми на тежки кожни реакции, като обрив на кожата, лигавични лезии или други признаци на свръхчувствителност.

Чернодробна или бъбречна недостатъчност или дехидратация:

Ибупрофен трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за чернодробно или бъбречно заболяване и особено по време на едновременно лечение с диуретици, тъй като инхибирането на простагландините може да доведе до задържане на течности и увреждане на бъбречната функция. Ибупрофен трябва да се прилага при тези пациенти във възможно най-ниската доза и бъбречната функция на пациента трябва да се наблюдава редовно.

При дехидратация осигурете достатъчен прием на течности. Внимавайте много при дехидратирани пациенти, например поради диария, тъй като дехидратацията може да бъде задействащ фактор за развитие на бъбречна недостатъчност.



Редовната употреба на аналгетици, особено при комбиниране на различни аналгетични вещества, може да доведе до увреждане на бъбреците с риск от бъбречна недостатъчност (аналгетична нефропатия). Този риск е по-висок при пациенти в старческа възраст и пациенти с бъбречна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, чернодробна дисфункция и такива, приемащи диуретици и АСЕ-инхибитори. След преустановяване на лечението с НСПВС, състоянието на пациента преди лечението обикновено се възстановява.

Както при други НСПВС, ибупрофен може да предизвика леко преходно повишение на някои параметри на чернодробната функция, както и значително повишение на трансаминазите. Ако има значително повишение на тези параметри, лечението трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.3).

Анафилактични реакции

Като стандартна практика по време на интравенозна инфузия се препоръчва непосредствен мониторинг на пациента, особено в началото на инфузията, за да може да се открие анафилактична реакция, причинена от активното вещество или помощните вещества.

Много рядко се наблюдават реакции на тежка остра свръхчувствителност (напр. анафилактичен шок). При първите признаци на реакция на свръхчувствителност след приложение на Ибупрофен Б. Браун, лечението трябва да се спре и да се започне симптоматично лечение. От специалист трябва да се започнат необходимите медицински мерки съгласно симптомите.

Дихателни нарушения:

Изисква се внимание, ако този лекарствен продукт се прилага на пациенти, страдащи от или с анамнеза за бронхиална астма, хроничен ринит или алергични заболявания, тъй като има съобщения, че НСПВС причиняват бронхоспазм, уртикария и ангиоедем при такива пациенти.

Хематологични ефекти:

Ибупрофен може временно да инхибира тромбоцитната функция на кръвта (тромбоцитна агрегация), увеличавайки времето на кървене и риска от кръвоизлив.

Ибупрофен трябва да се използва само с особено внимание при пациенти, получаващи АСК за инхибиране на агрегацията на тромбоцити (вж. точки 4.5 и 5.1).

Пациентите с нарушения в коагулацията или с повишен риск от кървене (напр. подложени на операция) следователно трябва да се наблюдават параметрите на коагулация. Изисква се специална медицинска бдителност при употреба при пациенти веднага след голяма операция.

По време на продължително приложение на ибупрофен се изисква редовно изследване на чернодробните стойности, бъбречната функция и кръвната картина.



Ибупрофен трябва да се използва само след строга преценка на ползата/риска при пациенти с вродени нарушения на порфириновия метаболизъм (напр. остра интермитентна порфирия).

При използване на НСПВС и едновременна консумация на алкохол, активното вещество, свързано с нежеланите реакции, особено тези, които се отнасят до стомашно-чревния тракт или централната нервна система, може да се увеличи.

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

- При пациенти с алергични реакции към други вещества, тъй като за тях също съществува повишен риск от реакции на свръхчувствителност при употреба на този лекарствен продукт.
- При пациенти, които страдат от сенна хрема, назални полипи или хронични обструктивни респираторни заболявания, тъй като за тях съществува повишен риск от настъпване на алергична реакция. Тези алергични реакции може да се представят като астматични атаки (т. нар. аналгетична астма), едем на Квинке или уртикария.

Асептичен менингит

Има съобщения за някои случаи на асептичен менингит при използване на ибупрофен при пациенти със системен лупус еритематозус (СЛЕ). Въпреки че е по-вероятно да възникне при пациенти със СЛЕ и заболявания, свързани със съединителната тъкан, той също е съобщаван при някои пациенти, които не страдат от никакво съпътстващо хронично заболяване. Ето защо трябва да се вземе под внимание при прилагането на това лечение (вж. точка 4.8).

Офталмологични ефекти:

При перорално приложение на ибупрофен има съобщения за замъглено или намалено зрение, скотома и промени в цветното зрение. Спрете прилагането на ибупрофен, ако пациентът развие такива оплаквания, и го препратете за офталмологично изследване, което включва изследване на централните зрителни полета и цветното зрение.

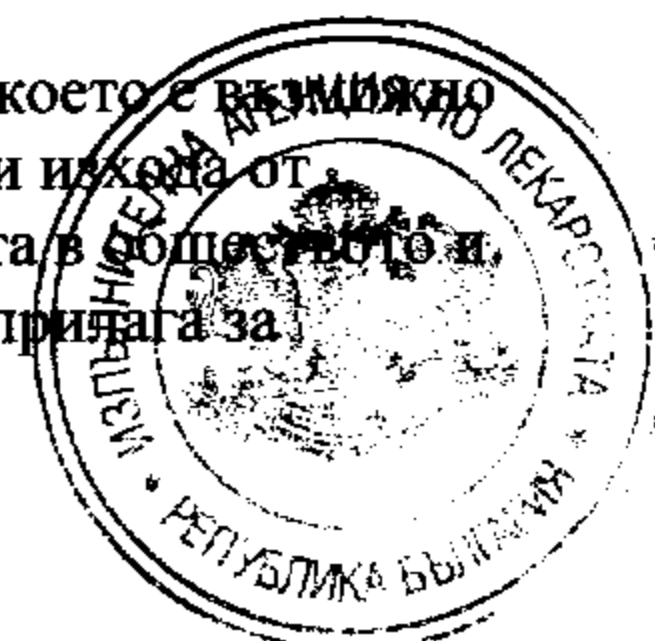
Други:

Продължителната употреба на болкоуспокояващи може да предизвика главоболие, което не трябва да се лекува с повишени дози на лекарствения продукт.

В изключителни случаи варицела може да причини сериозни инфекциозни усложнения на кожата и меките тъкани. Към днешна дата не може да се изключи ролята на НСПВС във влошаването на тези инфекции. Така че е препоръчително да се избягва употребата на Ибупрофен Б. Браун при варицела.

Маскиране на симптомите на едновременно развиващи се инфекции:

Ибупрофен Б. Браун може да маскира симптоми на инфекция, поради което е възможно да забави започването на подходящо лечение и по този начин да влоши изхода от инфекцията. Това се наблюдава при бактериална пневмония, придобита в обществото и бактериални усложнения на варицела. Когато Ибупрофен Б. Браун се прилага за



лечение на повишена температура или облекчаване на болката във връзка с инфекцията, се препоръчва мониторинг на инфекцията. В извънболнични условия пациентът трябва да се консултира с лекар, ако симптомите продължават или се влошават.

Взаимодействие с лабораторни изследвания:

- време на кървене (може да бъде удължено за ден след спиране на лечението)
- концентрация на глюкоза в кръвта (може да бъде понижена)
- креатининов клирънс (може да бъде понижен)
- хематокрит и хемоглобин (може да бъде понижен)
- кръвни нива на урея, серумен креатинин и калий (може да бъдат повишени)
- с тестове за чернодробната функция: увеличаване на стойностите на трансаминаза

Предпазни мерки по отношение на помощните вещества:

Този лекарствен продукт съдържа 358 mg натрий на бутилка, което се равнява на 17,9% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други НСПВС, включително COX-2 инхибитори и салицилати:

В резултат на синергичните ефекти, едновременното приложение на две или повече НСПВС може да увеличи риска от стомашно-чревни язви и кървене. Поради това едновременното приложение на ибупрофен с други НСПВС следва да се избягва (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на ибупрофен и ацетилсалицилова киселина по принцип не се препоръчва поради потенциала за повишени нежелани реакции.

Експериментални данни показват, че когато се дозират едновременно, ибупрофен конкурентно може да инхибира ефекта на ниската доза ацетилсалицилова киселина върху тромбоцитната агрегация. Въпреки че има неясноти по отношение на екстраполацията на тези данни към клиничната ситуация, не може да се изключи възможността редовната, дългосрочна употреба на ибупрофен да намали кардиопротекторния ефект на ниската доза ацетилсалицилова киселина. Никакъв клинично значим ефект не се счита за вероятен при нередовна употреба на ибупрофен (вж. точка 5.1).

Литий:

Едновременното приложение на ибупрофен с лекарствени продукти, съдържащи литий, може да увеличи серумното ниво на литий.

Необходима е проверка на серумните нива на лития.

Сърдечни гликозиди (дигоксин):

НСПВС може да изостри сърдечна недостатъчност, да намали скоростта на гломерулна филтрация и да увеличи плазмените нива на сърдечните гликозиди. Препоръчва се мониторинг на серумния дигоксин.



Фенитоин:

Плазмените нива на фенитоин могат да бъдат повишени при едновременно лечение с ибупрофен и поради това рискът от токсичност може да се увеличи.

Антихипертензивни средства (диуретици, АСЕ-инхибитори, лекарства за блокиране на бета рецепторите и ангиотензин-II антагонисти):

Диуретиците и АСЕ-инхибиторите могат да увеличат нефротоксичността на НСПВС. НСПВС могат да намалят ефекта на диуретиците и други антихипертензивни лекарства, включително АСЕ-инхибитори и бета-блокери. При пациенти с намалена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с намалена бъбречна функция) едновременната употреба на АСЕ инхибитор и ангиотензин-II антагонисти с лекарствен продукт, инхибиращ циклооксигеназата, може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, както и дори до остра бъбречна недостатъчност. Това обикновено е обратимо. Следователно такива комбинации следва да се използват само с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да пият достатъчно течности. Бъбречната функция трябва да се измерва след началото на едновременната терапия и периодично след това.

Едновременното приложение на ибупрофен и АСЕ-инхибитори може да доведе до хиперкалиемия.

Калий съхраняващи диуретици:

Едновременната употреба може да доведе до хиперкалиемия (препоръчва се проверка на серумния калий).

Каптоприл:

Експериментални проучвания показват, че ибупрофен противодейства на ефекта на каптоприл на повишена екскреция на натрий.

Кортикостероиди:

Повишен риск от стомашно-чревни язви или кървене (вж. точка 4.4).

Антитромбоцитни вещества (например клопидогрел и тиклопидин) и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (СИОЗС):

Повишен риск от стомашно-чревно кървене (вж. точка 4.4). НСПВС не трябва да се комбинират с тиклопидин поради риск от допълнителен ефект при инхибиране на тромбоцитната функция.

Метотрексат:

НСПВС инхибират тубулната секреция на метотрексат и могат да възникнат някои метаболитни взаимодействия, което да доведе до понижен клирънс на метотрексат.



Приложението на ибупрофен в рамките на 24 часа преди или след прилагане на метотрексат може да доведе до повишени концентрации на метотрексат и увеличаване на неговия токсичен ефект. Следователно едновременната употреба на НСПВС и високи дози метотрексат трябва да се избягва. Също така трябва да се вземе предвид потенциалния риск от взаимодействия при лечение с ниска доза метотрексат, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция. При комбинирано лечение трябва да се следи бъбречната функция.

Циклоспорин:

Рискът от увреждане на бъбреците от циклоспорин се увеличава от едновременното приложение на някои нестероидни противовъзпалителни лекарства. Този ефект не може да се изключи и за комбинацията от циклоспорин и ибупрофен.

Антикоагуланти:

НСПВС могат да засилят ефекта на антикоагуланти като варфарин (вж. точка 4.4). При едновременно лечение се препоръчва наблюдение на състоянието на коагулация.

Сулфонилуреи:

НСПВС могат да повишат хипогликемичния ефект на сулфонилуреите. При едновременно лечение се препоръчва наблюдение на кръвната глюкоза.

Такролимус:

Повишен риск от нефротоксичност.

Зидовудин:

Има доказателство за повишен риск от хемартроза и хематоми при ХИВ положителни хемофилици, получаващи едновременно лечение със зидовудин и ибупрофен. Може да има повишен риск от хематотоксичност при едновременната употреба на зидовудин и НСПВС.

Пробенецид и сулфинпиразон:

Лекарствени продукти, които съдържат пробенецид или сулфинпиразон, могат да забавят екскрецията на ибупрофен.

Хинолонови антибиотици:

Данни при животни сочат, че НСПВС могат да увеличат риска от гърчове, свързани с хинолоновите антибиотици. При пациенти, приемащи НСПВС и хинолони, може да съществува повишен риск от развитие на конвулсии.

CYP2C9 инхибитори:

Едновременното приложение на ибупрофен с CYP2C9 инхибитори може да увеличи експозицията на ибупрофен (субстрат на CYP2C9). В проучване с вориконазол и флуконазол (CYP2C9 инхибитори) е доказана повишена експозиция на S(+)-ибупрофен



с приблизително 80 до 100%. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на ибупрофен, когато се прилагат едновременно мощни СУР2С9 инхибитори, особено когато високи дози ибупрофен се прилагат с вориконазол или флуконазол.

Мифепристон:

Ако НСПВС се използват в рамките на 8 – 12 дни след приложението на мифепристон, те могат да намалят ефекта на мифепристон.

Алкохол

Използването на ибупрофен при лица с хронична консумация на алкохол (14 – 20 напитки/седмица или повече) трябва да се избягва поради повишения риск от значителни нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт, включително кървене.

Аминогликозиди:

НСПВС могат да забавят елиминирането на аминогликозиди и да увеличат тяхната токсичност. При едновременно приложение с ибупрофен се препоръчва стриктно наблюдение на серумните нива на аминогликозидите.

Билкови екстракти:

Гинко билоба може да увеличи риска от кървене с НСПВС.

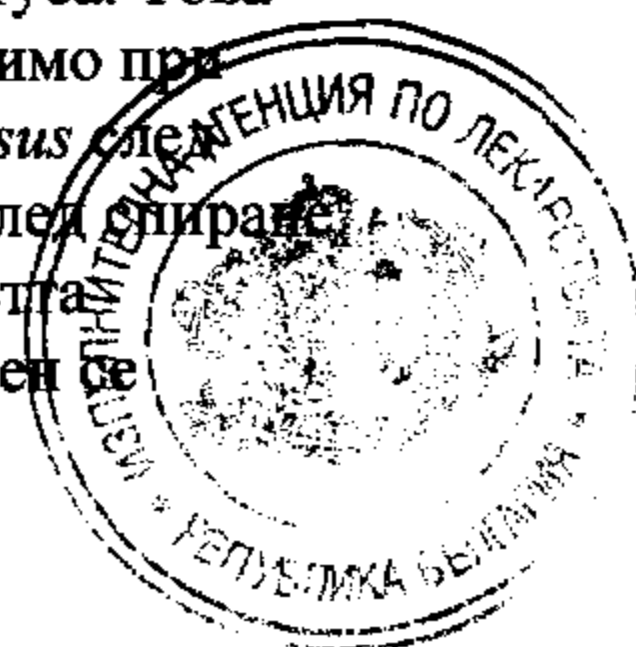
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Инхибирането на синтеза на простагландини може да повлияе неблагоприятно върху бременността и/или развитието на ембриона/фетуса. Данни от епидемиологични проучвания показват повишен риск от спонтанен аборт, сърдечни малформации и гастросхизис след използване на инхибитор на синтеза на простагландини в ранна бременност. Абсолютният риск за сърдечносъдови малформации е увеличен от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Смята се, че рискът се увеличава с дозата и продължителността на лечение.

При животни е доказано, че приложението на инхибитор на синтеза на простагландини води до повишена загуба преди и след имплантиране и до ембриофетална смъртност. В допълнение, при животни има съобщения за повишена честота на различни малформации, включително сърдечносъдови, при прилагане на инхибитор на синтеза на простагландини по време на органогенезата (точка 5.3).

От 20-ата седмица от бременността нататък употребата на ибупрофен може да причини олигохидрамнион, дължащ се на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяването му. Освен това има съобщения за свиване на *ductus arteriosus* след спиране на лечението през втория триместър, което в повечето случаи се възстановява след спиране на лечението. Затова по време на първия и втория триместър на бременността ибупрофен не трябва да се дава, освен ако не е наложително. Ако ибупрофен се



използва от жена, която се опитва да зачене, или по време на първия и втория триместър от бременността, дозата трябва да се поддържа толкова ниска, колкото е възможно, и продължителността на лечението да е възможно най-кратка. Въпреки че ибупрофен за интравенозно приложение е подходящ само за лечение в продължение на до 3 дни, след експозиция на ибупрофен в продължение на няколко дни от 20-ата гестационна седмица нататък трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион и свиване на *ductus arteriosus*. Употребата на ибупрофен трябва да се прекрати, ако се установи олигохидрамнион или свиване на *ductus arteriosus*.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на синтеза на простагландини:

- могат да изложат плода на:
 - сърдечносъдова токсичност (преждевременно свиване/затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония);
 - бъбречна дисфункция (вж. по-горе).
- могат да изложат майката и новороденото в края на бременността на:
 - евентуално удължаване на времето на кървене, антиагрегиращ ефект, който може да възникне дори при много ниски дози;
 - инхибиране на маточните контракции, което води до забавено или продължително раждане.

Следователно употребата на ибупрофен е противопоказана през третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Кърмене

Ибупрофен и неговите метаболити може да преминават в ниски концентрации в кърмата. До момента няма известни вредни ефекти върху бебета, така че за краткосрочно лечение с по-ниски дози прекъсване на кърменето като цяло не би било необходимо. Все пак е препоръчително кърменето да се прекъсне при използване на по-високи дози от 1200 mg дневно поради възможността за потискане на простагландиновия синтез при новороденото.

Фертилитет:

Има някои доказателства, че лекарства, които потискат циклооксигеназата/простагландиновия синтез, могат да причинят увреждане на женския фертилитет чрез въздействие върху овулацията. Това е обратимо при прекратяване на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При еднократна или краткосрочна употреба ибупрофен не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това появата на съответни нежелани реакции като отпадналост и световъртеж могат да влошат реакциите, и способността за управление на превозно средство и/или работата с машини може да бъде намалена. Това се отнася особено при комбиниране с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Следните честоти се вземат като основа при оценяване на нежеланите реакции:

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 направена оценка

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са от стомашно-чревен характер. Може да възникнат пептични язви, стомашно-чревно перфорация или кървене, понякога фатално, особено в старческа възраст (вж. точка 4.4). След приложение са докладвани гадене, повръщане, диария, метеоризъм, запек, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, обостряне на колит и болест на Крон (вж. точка 4.4). По-рядко се наблюдава гастрит. По-специално, рискът от настъпване на стомашно-чревно кървене зависи от диапазона на дозата и продължителността на употреба.

Реакции на тежка свръхчувствителност (включително реакции на мястото на инфузия, анафилактичен шок) и сериозни кожни нежелани реакции като булозни реакции, включващи синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза (синдром на Лайъл), еритема мултиформе и алоpecia са били съобщавани много рядко.

Описано е обостряне на възпаления, свързани с инфекции (напр. развитие на некротичен васкулит), съвпадащо с употребата на НСПВС. Това вероятно е свързано с механизма на действие на нестероидните противовъзпалителни средства.

Фоточувствителност, алергичен васкулит и, в изключителни случаи, могат да възникнат тежки кожни инфекции и усложнения на меките тъкани по време на инфекция с варицела (вж. точка 4.4).

Във връзка с лечение с НСПВС са съобщени отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност.

Клинични проучвания показват, че използването на ибупрофен, особено при висока доза (2400 mg/ден), може да се свързва с леко повишен риск от артериални тромботични събития (напр. инфаркт на миокарда или инсулт) (вж. точка 4.4).

Инфекции и инфестации	Много редки	Описано е обостряне на възпаления, свързани с инфекции (напр. развитие на некротичен васкулит), съвпадащо с употребата на НСПВС. Това вероятно е свързано с механизма на действие на нестероидните противовъзпалителни средства.
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Смущения в хемопоезата (анемия, агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения и панцитопения,). Първите симптоми са: висока температура, възпалено гърло, повърхностни рани по устата, грипоподобни оплаквания, силна умора, кръвотечение от носа и кървене по кожата.
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност с кожни обриви, сърбеж, както и астматични пристъпи (евентуално с падане на кръвното налягане).



	Много редки	Системен лупус еритематозус, реакции на тежка свръхчувствителност, оток на лицето, подуване на езика, подуване на вътрешния ларинкс със свиване на дихателните пътища, затруднено дишане, палпитации, хипотония и животозастрашаващ шок).
Психични нарушения	Нечести	Тревожност, безпокойство
	Редки	Психотични реакции, нервност, раздразнителност, объркване или дезориентация и депресия
Нарушения на нервната система	Много чести	Умора или безсъние, главоболие, световъртеж
	Нечести	Безсъние, възбуда, раздразнителност или умора
	Много редки	Асептичен менингит (схванат врат, главоболие, гадене, повръщане, висока температура или объркване). Пациенти с автоимунни заболявания (СЛЕ, смесено заболяване на съединителната тъкан) изглеждат са предразположени.
Нарушения на очите	Нечести	Зрителни нарушения
	Редки	Обратима токсична амблиопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Световъртеж
	Нечести	Тинитус
	Редки	Слухови нарушения
Сърдечни нарушения	Много редки	Сърцебиене, сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	Много редки	Артериална хипертония
	С неизвестна честота	Кръвоизлив (вж. също точка 4.4), с изключение на кръвоизлив, свързан със стомашно-чревния тракт, който вече е класифициран СОК "Стомашно-чревни нарушения", вижте по-долу
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Астма, бронхоспазъм, диспнея и хрипове
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Пироза, коремна болка, гадене, повръщане, метеоризъм, диария, запек и слаби стомашно-чревни загуби на кръв, които могат да предизвикат анемия в изключителни случаи
	Чести	Стомашно-чревни язви, потенциално с кървене и перфорация. Улцерозен стоматит, обостряне на колит и болест на Крон
	Нечести	Гастрит
	Редки	Езофагеална стеноза, обостряне на дивертикулит, неспецифичен хеморагичен колит. Ако се появи стомашно-чревно кървене, това може да доведе до анемия и хематемеза
	Много	Езофагит, панкреатит, образуване на интестинални,



	редки	подобни на диафрагма, структури
Хепатобилиарн и нарушения	Редки	Жълтеница, чернодробна дисфункция, чернодробно увреждане, остър хепатит
	Неизвестна	Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Кожен обрив
	Нечести	Уртикария, пруритус, пурпура (включително алергична пурпура), кожен обрив
	Много редки	Булозни реакции включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, (синдром на Лайъл), еритема мултиформе, алоpecia. Реакции на фоточувствителност и алергичен васкулит. В изключителни случаи, тежки кожни инфекции и усложнения на меките тъкани при инфекция с варицела (вж. също „Инфекции и инфестации“).
	Неизвестна	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Схванат врат
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Намалена секреция на урина и образуване на едеми, особено при пациенти с артериална хипертония или бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром, интерстициален нефрит, който може да бъде придружен от остра бъбречна недостатъчност.
	Редки	Увреждане на бъбречната тъкан (папиларна некроза), повишена серумна концентрация на пикочна киселина в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка и усещане за парене на мястото на приложение
	Неизвестна	Реакции на мястото на инжектиране като оток, хематом или кървене.

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

Симптоми

Като симптоми на предозиране могат да възникнат смущения на централната нервна система, включващи главоболие, объркване, нистагъм, шум в ушите, световъртеж, замайване, безсъзнание, конвулсии (главно при деца) и атаксия, както и коремна болка, гадене и повръщане. В допълнение е възможно стомашно-чревно кървене, както и функционални смущения на черния дроб и бъбреците. Освен това може да има хипотония, хиперкалемия, хипотермия, дихателна депресия и цианоза.

При сериозно отравяне може да настъпи метаболитна ацидоза.

Лечение

Лечението е симптоматично и няма специфична противоотрова. Терапевтичните възможности за лечение на интоксикация са продиктувани от степента, нивото и клиничните симптоми според общите реанимационни практики.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: *Противовъзпалителни и антиревматични продукти, нестероиди. Деривати на пропионовата киселина.*

АТС код: M01AE01

Ибупрофен е нестероидно противовъзпалително средство, което при конвенционални модели на възпаление при експеримент върху животни е доказано като ефективно, вероятно чрез инхибиране на простагландиновия синтез. При хора ибупрофен има антипиретичен ефект, намалява свързаните с възпалението болка и подуване. Освен това ибупрофен реверсивно инхибира индуцирана от АДФ и колаген тромбоцитна агрегация.

Експериментални данни показват, че когато се дозират едновременно, ибупрофен конкурентно може да инхибира ефекта на ниската доза ацетилсалицилова киселина върху тромбоцитната агрегация. Някои фармакодинамични проучвания показват, че при единични дози ибупрофен 400 mg, взети в рамките на 8 часа преди или до 30 минути след незабавно освобождаване на доза ацетилсалицилова киселина (81 mg), е настъпил намален ефект на ацетилсалициловата киселина върху образуването на тромбоксан или тромбоцитната агрегация. Въпреки че има неясноти по отношение на екстраполацията на тези данни към клиничната ситуация, не може да се изключи възможността редовната, дългосрочна употреба на ибупрофен да намали кардиопротекторния ефект на ниската доза ацетилсалицилова киселина. **Никакъв**



клинично значим ефект не се счита за вероятен при нередовна употреба на ибупрофен (вж. точка 4.5).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ибупрофен Б. Браун се прилага интравенозно, следователно няма процес на абсорбция и бионаличността на ибупрофен е 100%.

След интравенозно приложение на ибупрофен при хора, максималната концентрация (C_{max}) на S-енантиомера (активен) и R-енантиомера се достига за около 40 минути при скорост на инфузия от 30 минути.

Разпределение

Изчисленият обем на разпределение е 0,11 до 0,21 l/kg.

Ибупрофен се свързва екстензивно с плазмените протеини, основно албумин.

Биотрансформация

Ибупрофен се метаболизира в черния дроб в два неактивни метаболита, като те заедно с неметаболизирания ибупрофен се отделят от бъбреците или като такива, или като конюгати.

След перорално приложение ибупрофен е вече частично абсорбиран в стомаха и след това напълно в тънките черва. След чернодробна метаболизация (хидроксилиране, карбоксилиране) фармакологично неактивните метаболити се отстраняват напълно, главно чрез бъбреците (90%), но също и с жлъчката.

Елиминиране

Екскрецията от бъбреците е бърза и пълна. Полуживотът на елиминиране е приблизително 2 часа.

Линейност/нелинейност

Ибупрофен показва линейност в площта под кривата на плазмена концентрация-време след еднократно приложение на ибупрофен (в диапазон от 200 - 800 mg).

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Налице е корелация между плазмените нива на ибупрофен, фармакодинамичните му свойства и общия профил на безопасност. Фармакокинетиката на ибупрофен е стереоселективна след интравенозно и перорално приложение.

Механизмът на действие и фармакологията на интравенозно приложен ибупрофен не се различават от механизма на перорално приложен ибупрофен.

Бъбречно увреждане



За пациенти с леко бъбречно увреждане са съобщени увеличаване на несвързания (S)-ибупрофен, по-високи AUC стойности за (S)-ибупрофен и увеличаване на енантиомеричните съотношения AUC (S/R) в сравнение със здрави контроли.

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, получаващи диализа, средната свободна фракция на ибупрофен е около 3% в сравнение с около 1% при здрави доброволци. Тежко увреждане на бъбречната функция може да доведе до акумулиране на метаболити на ибупрофен. Значението на този ефект е неизвестно. Метаболитите могат да бъдат отстранени с хемодиализа (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

При пациенти с цироза с умерено чернодробно увреждане (6 – 10 по Child Pugh), лекувани с рацемичен ибупрофен, се наблюдава средно 2-кратно удължаване на полуживота и енантиомеричното съотношение AUC (S/R) е значително по-ниско в сравнение със здрави контроли, предполагащо увреждане на метаболитната инверсия на (R)-ибупрофен за активния (S)-енантиомер (вж. точки 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Подострата и хронична токсичност на ибупрофен в проучвания при животни се изяснява главно под формата на лезии и язви в стомашно-чревния тракт. *In vitro* и *in vivo* проучвания не дават клинично значими доказателства за мутагенния потенциал на ибупрофен. В проучвания при плъхове и мишки не са намерени доказателства за канцерогенни ефекти на ибупрофен.

Ибупрофен води до инхибиране на овулацията при зайци и нарушено имплантиране при различни видове животни (заек, плъх, мишка). Експериментални проучвания при плъхове и зайци показват, че ибупрофен преминава през плацентата. След приложение на токсични за майката дози възниква повишена честота на малформации (дефекти на междукламерната преграда) в поколението при плъхове.

Активното вещество ибупрофен показва екологичен риск за водната среда, особено за риби.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-аргинин
Натриев хлорид
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания за несъвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност



36 месеца.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага след отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

За условията на съхранение след първото отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Първичната опаковка е LDPE бутилка от 100 ml с двойна капачка в опаковки от 10 бутилки и 20 бутилки от 100 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт е показан за употреба като единична доза; всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли. Преди приложение разтворът трябва да се огледа, за да се гарантира, че е бистър и безцветен до бледожълт. Той не трябва да се използва, ако се наблюдават някакви частици.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер: 20170169

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

25.05.2017г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2023

