

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІБУРОКС
(IBUROX)

Склад:

діюча речовина: ібупрофен (ibuprofen);

1 мл містить 100 мг ібупрофену; 1 ампула містить 400 мг або 800 мг ібупрофену;

допоміжні речовини: L-аргінін, L-аргініну р-н 10 %, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ M01A E01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Механізм дії ібупрофену, як і інших НПЗЗ, повністю не вивчений, але включає пригнічення циклооксигенази (ЦОГ-1 і ЦОГ-2).

Ібупрофен є потужним інгібітором синтезу простагландинів *in vitro*. Концентрації ібупрофену, досягнуті під час терапії, спричиняли ефект *in vivo*. Простагландини сенсibiliзують аферентні нерви та потенціюють дію брадикініну на викликання болю на тваринних моделях. Простагландини є медіаторами запалення. Оскільки ібупрофен є інгібітором синтезу простагландинів, механізм його дії може бути зумовлений зниженням рівня простагландинів у периферичних тканинах.

Фармакокінетика

Ібупрофен є рацемічною сумішшю [-] R- і [+] S-ізомерів. Дослідження *in vivo* та *in vitro* показують, що [+] S-ізомер відповідає за клінічну активність. [-] R-форма, хоча й вважається фармакологічно неактивною, повільно й неповно (~ 60 %) перетворюється в активний [+] S-вид у дорослих. [-] R-ізомер служить циркулюючим резервуаром для підтримки рівня активного компонента. Фармакокінетичні параметри концентрату ібупрофену, визначені в дослідженні з участю добровольців, представлені в таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри концентрату ібупрофену		
	400 мг* Концентрат ібупрофену для розчину для інфузій 100 мг/мл. Середнє значення (SD)	800 мг* Концентрат ібупрофену для розчину для інфузій 100 мг/мл. Середнє значення (SD)
Кількість	12	12

пацієнтів		
AUC (мкг·год/мл)	109,3 (28,9)	192,8 (35,7)
C _{max} (мкг/мл)	39,2 (6,09)	72,6 (9,61)
KEL (1/год)	0,32 (0,06)	0,29 (0,04)
T _{1/2} (год)	2,22 (0,45)	2,44 (0,31)

AUC = площа під кривою.

C_{max} = пікова концентрація у плазмі крові.

CV = Коефіцієнт варіації.

KEL = константа швидкості елімінації першого порядку.

T_{1/2} = період напіввиведення.

* = час інфузії 60 хвилин.

Фармакокінетичні параметри концентрату ібупрофену, визначені в дослідженні з участю дітей з гарячкою, представлені в таблиці 2. Було виявлено, що медіана T_{max} була наприкінці інфузії і що ібупрофен мав коротший період напіввиведення у дітей порівняно з дорослими.

Таблиця 2

Фармакокінетичні параметри внутрішньовенного** ібупрофену 10 мг/кг, педіатричні пацієнти за віковими групами				
	Від 3 місяців до < 6 місяців^ Середнє (SD)	6 місяців до < 2 роки Середнє (SD)	2 роки до < 6 років Середнє (SD)	6 років до 16 років Середнє (SD)
Кількість пацієнтів	20	5	12	25
AUC (мкг·год/мл)	69,63 (19,28)	71,1 (26,4)	79,2 (29,3)	80,7 (29,8)
C _{max} (мкг/мл)	59,75 (12,85)	59,2 (20,6)	64,2 (22,1)	61,9 (16,5)
T _{max} (мін)*	10	10 (10-30)	12 (10-46)	10 (10-40)
T _{1/2} (год)	1,3	1,8 (0,5)	1,5 (0,6)	1,55 (0,41)

* Медіана (мінімум-максимум).

^ Відкрите дослідження з госпіталізованими педіатричними пацієнтами з болем або гарячкою.

** = час інфузії 10 хвилин.

Ібупрофен, як і більшість НПЗЗ, сильно зв'язується з білками крові (> 99 % зв'язується при 20 мкг/мл). Зв'язування з білками є активним, а при концентраціях > 20 мкг/мл зв'язування є нелінійним. На підставі даних про пероральне дозування існує вікова або гарячкова зміна об'єму розподілу ібупрофену.

Клінічні характеристики

Показання

Лікарський засіб показаний дорослим і дітям віком від 3 місяців для:

- лікування легкого та помірного болю і лікування помірного та сильного болю як доповнення до опіоїдних анальгетиків;
- полегшення симптомів гарячки.

Протипоказання

- Відома гіперчутливість (наприклад, анафілактичні реакції та серйозні шкірні реакції) до ібупрофену або будь-яких компонентів лікарського засобу.
- Астма, кропив'янка або інші реакції алергічного типу в анамнезі після прийому аспірину або інших НПЗЗ.
- Під час операції аортокоронарного шунтування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Лікарські засоби, що перешкоджають гемостазу

Ібупрофен і *антикоагулянти*, такі як варфарин, мають синергічний ефект при кровотечі. Одночасне застосування ібупрофену та антикоагулянтів має підвищений ризик серйозної кровотечі порівняно із застосуванням будь-якого лікарського засобу окремо. Вивільнення серотоніну тромбоцитами відіграє важливу роль у гемостазі. Одночасне застосування засобів, які перешкоджають зворотному захопленню серотоніну, і НПЗЗ може підвищити ризик кровотечі більше, ніж НПЗЗ окремо.

Необхідно слідкувати за пацієнтами, які одночасно застосовують ібупрофен з антикоагулянтами (наприклад, варфарином), антиагрегантами (наприклад, аспірином), селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та інгібіторами зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (ІЗСН) на наявність ознак кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Аспірин. Дослідження фармакодинаміки продемонстрували вплив на антиагрегантну активність аспірину, коли ібупрофен у дозі 400 мг три рази на добу застосовували з низькими дозами аспірину, вкритого кишковорозчинною оболонкою. Взаємодія існує навіть після прийому ібупрофену 400 мг один раз на добу, особливо якщо ібупрофен приймати перед аспірином. Взаємодія полегшується, якщо низькі дози аспірину негайного вивільнення приймати принаймні за 2 години до режиму прийому ібупрофену один раз на добу. Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування НПЗЗ і анальгетичних доз аспірину не дає більшого терапевтичного ефекту, ніж застосування НПЗЗ окремо. У клінічному дослідженні одночасне застосування НПЗЗ та аспірину було пов'язане зі значно більшою частотою побічних реакцій з боку ШКТ порівняно із застосуванням окремого НПЗЗ (див. розділ «Особливості застосування»). Оскільки може бути підвищений ризик серцево-судинних подій через взаємодію ібупрофену з антиагрегантною дією аспірину, пацієнтам, які приймають низькі дози аспірину для кардіопротекції та потребують анальгетиків, слід розглянути можливість використання НПЗЗ, який не впливає на антитромбоцитарну дію аспірину. Загалом не рекомендується одночасне застосування ібупрофену та анальгетичних доз аспірину через підвищений ризик кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Ібупрофен не є заміною низьких доз аспірину для захисту серцево-судинної системи.

Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину та бета-блокатори. НПЗЗ можуть послабити антигіпертензивний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) або бета-блокаторів (включаючи пропранолол).

У пацієнтів літнього віку, пацієнтів зі зниженим об'ємом крові (включаючи пацієнтів, які отримують діуретичну терапію) або мають порушення функції нирок, одночасне застосування НПЗЗ з інгібіторами АПФ або БРА може призвести до погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність. Ці ефекти зазвичай оборотні. Під час одночасного застосування ібупрофену та інгібіторів АПФ, БРА або бета-блокаторів слід контролювати артеріальний тиск.

Під час одночасного застосування ібупрофену та інгібіторів АПФ або БРА пацієнтами літнього віку, пацієнтами зі зниженим об'ємом крові або з порушенням функції нирок слід контролювати функцію нирок (див. розділ «Особливості застосування»). При одночасному застосуванні цих лікарських засобів пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини. Оцінювати функцію нирок на початку супутнього лікування та періодично після цього.

Діуретики. Клінічні дослідження, а також постмаркетингові спостереження показали, що НПЗЗ знижували натрійуретичний ефект петльових діуретиків (наприклад, фуросеміду) і тіазидних діуретиків у деяких пацієнтів. Цей ефект пояснюється пригніченням синтезу ниркових простагландинів НПЗЗ.

При одночасному застосуванні ібупрофену з діуретиками рекомендовано спостереження

за пацієнтами щодо ознак погіршення функції нирок, окрім забезпечення ефективності діуретика, включаючи антигіпертензивний ефект (див. розділ «Особливості застосування»).

Дигоксин. Повідомлялося, що одночасне застосування ібупрофену з дигоксином підвищує концентрацію в сироватці крові та подовжує період напіввиведення дигоксину. При одночасному застосуванні ібупрофену та дигоксину слід контролювати рівень дигоксину в сироватці крові.

Літій. НПЗЗ спричиняють підвищення рівня літію у плазмі крові та зниження ниркового кліренсу літію. Середня мінімальна концентрація літію зросла на 15 %, а нирковий кліренс знизився приблизно на 20 %. Цей ефект пояснюється пригніченням НПЗЗ синтезу простагландинів у нирках. Під час одночасного застосування ібупрофену та літію слід спостерігати за пацієнтами щодо ознак токсичності літію.

Метотрексат. Одночасне застосування НПЗЗ і метотрексату може підвищити ризик токсичності метотрексату (наприклад, нейтропенія, тромбоцитопенія, порушення функції нирок). При одночасному застосуванні ібупрофену та метотрексату слід спостерігати за пацієнтами щодо токсичності метотрексату.

Циклоспорин. Одночасне застосування ібупрофену та циклоспорину може посилити нефротоксичність циклоспорину. При одночасному застосуванні ібупрофену та циклоспорину слід спостерігати за пацієнтами щодо ознак погіршення функції нирок.

НПЗЗ і саліцилати. Одночасне застосування ібупрофену з іншими нестероїдними протизапальними засобами або саліцилатами (наприклад, дифлунізалом, сальсалатом) підвищує ризик шлунково-кишкової токсичності з незначним підвищенням ефективності або без нього (див. розділ «Особливості застосування»). Не рекомендується одночасне застосування ібупрофену з іншими НПЗЗ або саліцилатами.

Пеметрексед. Одночасне застосування ібупрофену і пеметрекседу може збільшити ризик мієлосупресії, асоційованої з пеметрекседом, ниркової та шлунково-кишкової токсичності (див. інформацію про застосування пеметрекседу). При одночасному застосуванні ібупрофену та пеметрекседу пацієнтам із порушенням функції нирок, у яких кліренс креатиніну коливається від 45 до 79 мл/хв, слід контролювати мієлосупресію, ниркову та шлунково-кишкову токсичність. НПЗЗ із коротким періодом напіввиведення (наприклад, диклофенак, індометацин) слід уникати протягом 2 днів до, у день і 2 дні після введення пеметрекседу. За відсутності даних про потенційну взаємодію між пеметрекседом і НПЗЗ із довгим періодом напіврозпаду (наприклад, мелоксикам, набуметон), пацієнтам, які приймають ці НПЗЗ, слід припинити прийом принаймні за 5 днів до, у день і на 2 дні після введення пеметрекседу.

Особливості застосування

Побічні реакції після застосування ібупрофену та всієї групи НПЗЗ у цілому можна зменшити шляхом застосування мінімальної ефективної дози, потрібної для лікування симптомів, протягом найкоротшого періоду часу.

У людей літнього віку частіше виникають побічні реакції на НПЗЗ, особливо шлунково-кишкові кровотечі та перфорація, що може призвести до летального результату.

Серцево-судинні та цереброваскулярні ефекти

Повідомлялося про випадки синдрому Коуніса у пацієнтів, які отримували лікування ібупрофеном. Синдром Коуніса визначається як серцево-судинні симптоми, спричинені алергічною реакцією або реакцією гіперчутливості, пов'язаною зі звуженням коронарних артерій, що потенційно може призвести до інфаркту міокарда.

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або помірним або середнім ступенем застійної серцевої недостатності в анамнезі слід з обережністю розпочинати довготривале лікування (необхідна консультація лікаря), оскільки при терапії ібупрофеном, як і іншими НПЗЗ, повідомлялося про випадки затримки рідини, артеріальної гіпертензії та набряків.

Дані свідчать про те, що застосування ібупрофену, особливо у високих дозах (2400 мг на

добу) або протягом тривалого часу, дещо підвищує ризик появи артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту). Загалом не очікується, що низька доза ібупрофену (наприклад, ≤ 1200 мг на добу) підвищуватиме ризик інфаркту міокарда. Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями довгострокове лікування може бути призначене лікарем тільки після ретельного аналізу. Пацієнтам із вираженими факторами ризику серцево-судинних ускладнень (такими як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) призначати довготривале лікування НПЗЗ слід лише після ретельного обміркування.

Статус після операції аортокоронарного шунтування (АКШ)

Два великих контрольованих клінічних дослідження ЦОГ-2 селективного НПЗЗ для лікування болю в перші 10-14 днів після операції АКШ виявили підвищення частоти інфаркту міокарда та інсульту. НПЗЗ протипоказані при АКШ.

Пацієнти після інфаркту міокарда

Спостережні дослідження, проведені в Данському національному реєстрі, продемонстрували, що пацієнти, які отримували НПЗЗ у період після інфаркту міокарда, мали підвищений ризик повторного інфаркту, серцево-судинної смерті та летальності з усіх причин, починаючи з першого тижня лікування. У цій же когорті частота летальних наслідків у перший рік після інфаркту міокарда становила 20 на 100 людино-років у пацієнтів, які отримували НПЗЗ, порівняно з 12 на 100 людино-років у пацієнтів, які не отримували НПЗЗ. Хоча абсолютний рівень летальності дещо знизився після першого року після інфаркту міокарда, підвищений відносний ризик летального наслідку у користувачів НПЗЗ зберігався принаймні протягом наступних чотирьох років спостереження.

Необхідно уникати застосування ібупрофену пацієнтам із нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, якщо тільки не очікується, що користь переважатиме ризик повторних серцево-судинних тромботичних ускладнень. Якщо ібупрофен застосовують пацієнти із нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, необхідно спостерігати за пацієнтами щодо ознак ішемії серця.

Шлунково-кишковий тракт

НПЗЗ слід з обережністю застосовувати пацієнтам із хронічними запальними захворюваннями кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки ці стани можуть загострюватись. Є повідомлення про випадки шлунково-кишкової кровотечі, перфорації, виразки, іноді летальні, які виникали на будь-якому етапі лікування НПЗЗ, незалежно від наявності попереджувальних симптомів або наявності тяжких розладів з боку ШКТ в анамнезі.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, перфорації, виразки підвищується при збільшенні дози НПЗЗ у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо якщо вона ускладнена кровотечею або перфорацією, та у пацієнтів літнього віку. Ці пацієнти повинні розпочинати лікування з мінімальних доз. Слід дотримуватись обережності при лікуванні пацієнтів, які отримують супутні лікарські засоби, що можуть підвищити ризик гастротоксичності або кровотечі, такі як пероральні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад, варфарин) або антитромбоцитарні засоби (наприклад, ацетилсаліцилова кислота). При тривалому лікуванні для цих пацієнтів, а також для пацієнтів, які потребують супутнього застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) або інших лікарських засобів, що можуть збільшити ризик для ШКТ, слід розглянути доцільність призначення лікарем комбінованої терапії мізопростолом або інгібіторами протонної помпи. Пацієнтам із наявними шлунково-кишковими розладами в анамнезі, передусім пацієнтам літнього віку, слід повідомляти про будь-які незвичні симптоми з боку ШКТ (переважно кровотечу), особливо про шлунково-кишкову кровотечу на початку лікування. У разі виявлення шлунково-кишкової кровотечі або виразки у пацієнтів, які отримують

ібупрофен, лікування слід негайно припинити.

Порушення функції нирок та печінки

Ібупрофен з обережністю слід застосовувати пацієнтам із захворюваннями нирок або печінки в анамнезі, особливо при одночасному лікуванні діуретиками, оскільки пригнічення простагландинів може спричинити затримку рідини та порушення функції нирок. У разі введення цим пацієнтам лікарського засобу, слід дотримуватися якомога нижчої дози ібупрофену, а також регулярно контролювати функцію нирок. У разі дегідратації провести відповідне вживання рідини, оскільки дегідратація може бути пусковим механізмом для розвитку ниркової недостатності. Зазвичай регулярне застосування анальгетиків, особливо комбінація різних анальгетиків, може призвести до тривалого ураження нирок з ризиком розвитку ниркової недостатності (анальгетична нефропатія). Пацієнтами з найбільшим ризиком розвитку такої реакції є пацієнти літнього віку та пацієнти з порушеннями функції нирок, дисфункцією печінки, ті, хто лікується діуретиками або інгібіторами АПФ. Пацієнти з нирковою недостатністю та дегідратацією повідомляли про розвиток гіперкаліємії після прийому високих доз трометамолу. Як і у випадку з іншими НПЗЗ, ібупрофен може спричинити незначне тимчасове збільшення деяких параметрів функції печінки, а також значне підвищення рівня трансаміназ. У разі значного підвищення цих показників лікування слід припинити.

Серцева недостатність і набряки

Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень Coхіб і традиційних NSAID Trialists продемонстрував приблизно удвічі більшу кількість госпіталізацій із приводу серцевої недостатності у пацієнтів, які отримували селективне лікування ЦОГ-2, і пацієнтів, які отримували неселективне лікування НПЗЗ, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. У дослідженні Данського національного реєстру пацієнтів із серцевою недостатністю використання НПЗЗ підвищувало ризик ІМ, госпіталізації з приводу серцевої недостатності та летального наслідку.

Крім того, у деяких пацієнтів, які отримували НПЗЗ, спостерігалися затримка рідини та набряки. Застосування ібупрофену може притупити серцево-судинні ефекти кількох терапевтичних засобів, які використовуються для лікування цих захворювань (наприклад, діуретиків, інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА)). Рекомендовано уникати застосування ібупрофену пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю, за винятком випадків, коли очікується, що користь переважатиме ризик погіршення серцевої недостатності. Якщо ібупрофен застосовують пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю, необхідно спостерігати за пацієнтами щодо ознак загострення серцевої недостатності.

Ниркова токсичність і гіперкаліємія

Ниркова токсичність. Тривале застосування НПЗЗ призвело до ниркового папілярного некрозу та інших пошкоджень нирок.

Ниркова токсичність також спостерігалася у пацієнтів, у яких ниркові простагландини відіграють компенсаторну роль у підтримці ниркової перфузії. У цих пацієнтів застосування НПЗЗ може спричинити залежне від дози зниження утворення простагландинів і, вдруге, ниркового кровотоку, що може спричинити явну ниркову декомпенсацію. Пацієнти з найбільшим ризиком цієї реакції – це пацієнти з порушенням функції нирок, дегідратацією, гіповолемією, серцевою недостатністю, дисфункцією печінки, ті, хто приймає діуретики та інгібітори АПФ або БРА, а також люди літнього віку. Припинення терапії НПЗЗ зазвичай супроводжується відновленням до стану, який був до лікування.

Відсутня інформація з контрольованих клінічних досліджень щодо застосування ібупрофену пацієнтам із прогресуючою хворобою нирок. Вплив ібупрофену на нирки може пришвидшити прогресування ниркової дисфункції у пацієнтів із наявним захворюванням нирок.

Рекомендовано коригування об'єму рідини у пацієнтів зі зневодненням або гіповолемією

перед початком застосування ібупрофену. Необхідно контролювати функцію нирок у пацієнтів із порушенням функції нирок або печінки, серцевою недостатністю, дегідратацією або гіповолемією під час застосування ібупрофену. Слід уникати застосування ібупрофену пацієнтам із прогресуючою нирковою недостатністю, за винятком випадків, коли очікується, що користь переважатиме ризик погіршення функції нирок. Якщо ібупрофен застосовують пацієнти з прогресуючою нирковою недостатністю, необхідно спостерігати за пацієнтами щодо ознак погіршення функції нирок.

Гіперкаліємія. Повідомлялося про підвищення концентрації калію в сироватці крові, включаючи гіперкаліємію, при застосуванні НПЗЗ, навіть у деяких пацієнтів без порушення функції нирок. У пацієнтів з нормальною функцією нирок ці ефекти пов'язані зі станом гіпоренінії та гіпоальдостеронізму.

Анафілактоїдні реакції: під час внутрішньовенної інфузії рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку інфузії, щоб виявити будь-яку анафілактичну реакцію, спричинену діючою речовиною або допоміжними речовинами. Дуже рідко спостерігаються тяжкі гострі реакції підвищеної чутливості (наприклад, анафілактичний шок). При перших ознаках реакції підвищеної чутливості після прийому ібупрофену терапію слід припинити і застосувати симптоматичне лікування.

Загострення астми, пов'язане з чутливістю до аспірину

Пацієнти з астмою можуть мати астму, чутливу до аспірину, яка може включати хронічний риносинусит, ускладнений носовими поліпами; важкий, потенційно летальний бронхоспазм; та/або непереносимість аспірину та інших НПЗЗ. Оскільки повідомляли про перехресну реакцію між аспірином та іншими НПЗЗ у таких пацієнтів, чутливих до аспірину, ібупрофен протипоказаний пацієнтам із цією формою чутливості до аспірину. При застосуванні ібупрофену пацієнтам із наявною астмою (без відомої чутливості до аспірину) необхідне спостереження за пацієнтами щодо змін ознак та симптомів астми.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), включаючи ексфоліативний дерматит, мультиформну еритему, синдром Стівенса–Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), індуковану лікарськими засобами еозинофілію із системними симптомами (DRESS-синдром) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), які можуть становити загрозу для життя або призвести до летального наслідку, були зареєстровані при застосуванні ібупрофену (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість таких реакцій виникали впродовж першого місяця лікування.

При появі ознак та симптомів, що вказують на ці реакції, ібупрофен слід негайно відмінити та розглянути можливість альтернативного лікування (у разі необхідності). У виняткових випадках вітряна віспа може бути причиною виникнення тяжких шкірних інфекцій та ускладнень м'яких тканин. Поки що роль НПЗЗ у загостренні цих інфекцій не можна відкидати. У разі вітряної віспи слід уникати прийому ібупрофену.

Реакція на ліки з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)

Повідомлялося про медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) у пацієнтів, які приймали НПЗЗ, такі як ібупрофен. Деякі з цих подій були летальними або небезпечними для життя. DRESS зазвичай, але не винятково, проявляється гарячкою, висипом, лімфаденопатією та/або набряком обличчя. Інші клінічні прояви можуть включати гепатит, нефрит, гематологічні аномалії, міокардит або міозит. Іноді симптоми DRESS можуть нагадувати гостру вірусну інфекцію. Часто присутня еозинофілія. Оскільки цей розлад проявляється по-різному, можуть бути залучені інші системи органів, не зазначені тут. Важливо відзначити, що ранні прояви гіперчутливості, такі як гарячка або лімфаденопатія, можуть бути присутніми, навіть якщо висип непомітний. Якщо такі ознаки або симптоми присутні, слід припинити прийом ібупрофену і негайно обстежити пацієнта.

Порушення фертильності у жінок

Існують обмежені дані про те, що лікарські засоби, які пригнічують синтез

циклооксигенази / простагландину, можуть впливати на процес овуляції. Цей процес є оборотним після припинення лікування. Довготривале застосування (стосується дози 2400 мг протягом доби, а також тривалості лікування понад 10 днів) ібупрофену може порушити жіночу фертильність, тому не рекомендується жінкам, які намагаються завагітніти. Жінкам, які мають труднощі з настанням вагітності або проходять обстеження з причини безпліддя, цей лікарський засіб необхідно відмінити. *Гематологічні ефекти.* Ібупрофен може тимчасово пригнічувати функцію тромбоцитів (агрегація тромбоцитів), збільшуючи час кровотечі та ризик розвитку кровотечі. Тому слід спостерігати за пацієнтами з порушеннями згортання крові. Ібупрофен слід з особливою обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують ацетилсаліцилову кислоту, для пригнічення агрегації тромбоцитів.

Маскування симптомів основних інфекцій

Ібупрофен може маскувати симптоми інфекції, що може призвести до несвоєчасного початку відповідного лікування і, таким чином, погіршити результат інфекційного захворювання. Це спостерігалось при бактеріальних пневмоніях та бактеріальних ускладненнях вітряної віспи. Якщо ібупрофен потрібно вводити для зниження температури та купірування болю при інфекції, рекомендується моніторинг за станом пацієнта. В амбулаторних умовах пацієнт повинен звернутися до лікаря негайно, якщо симптоми захворювання зберігаються або стан пацієнта погіршується.

У виняткових випадках вітряна віспа може спричинити серйозні інфекційні ускладнення шкіри та м'яких тканин. На даний час не можна виключати роль НПЗЗ у загостренні цих інфекцій. Таким чином, бажано уникати застосування ібупрофену при вітряній віспі.

Вплив на лабораторні дослідження

- Час кровотечі (може бути продовжений протягом 1 доби після відміни лікування).
- Концентрація глюкози у крові (може зменшуватися).
- Кліренс креатиніну (може зменшитися).
- Гематокрит або гемоглобін (може зменшуватися).
- Концентрація азоту в сечовині та концентрація креатиніну та калію в крові (може зростати).
- Функція печінки: збільшення значень трансаміназ.

Ібупрофен слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь / ризик у пацієнтів із вродженими порушеннями метаболізму порфірину (наприклад, гостра інтермітуюча порфірія).

Офтальмологічні ефекти

На даний час отримані повідомлення про затуманення або зниження зору, скотоми та зміни кольорового зору при застосуванні ібупрофену перорально.

Асептичний менінгіт

У пацієнтів, які приймали пероральний ібупрофен, спостерігався асептичний менінгіт з гарячкою та комою. Хоча це, ймовірно, частіше виникає у пацієнтів із системним червоним вовчаком та пов'язаними з ним захворюваннями сполучної тканини, про це повідомлялося у пацієнтів, які не мають основного хронічного захворювання. Якщо ознаки або симптоми менінгіту розвиваються у пацієнта, який приймає ібупрофен, необхідно зважати, чи пов'язані ці ознаки або симптоми з терапією ібупрофеном.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона / плода. Дані досліджень вказують на підвищений ризик викидня, вроджених вад після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранній стадії вагітності. Вважається, що ризик підвищується зі збільшенням дози та тривалості терапії. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування ібупрофену може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися невдовзі після

початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування. Тому НПЗЗ не слід приймати у перші два триместри вагітності або під час пологів, якщо тільки очікувана користь для пацієнтки не перевищує потенційний ризик для плода.

Якщо ібупрофен застосовує жінка, яка намагається завагітніти, або протягом I і II триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

Допологовий моніторинг олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу ібупрофену протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

Під час III триместру вагітності при застосуванні будь-яких інгібіторів синтезу простагландину можливі такі ризики:

Ризики для плоду:

- серцево-легенева токсичність (передчасне звуження / закриття артеріальної протоки плода з легеневою гіпертензією);
- порушення функції нирок (див. вище), яке може прогресувати до ниркової недостатності з проявом олігогідрамніону.

Ібупрофен протипоказаний у III триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання») через можливість пригнічення скорочувальної функції матки, що може призвести до затримки або збільшення тривалості пологів із тенденцією до підвищення кровотечі у матері та дитини, навіть при застосуванні низьких доз.

Період годування груддю

Досліджень застосування ібупрофену у період лактації не проводили. Незначна кількість ібупрофену виявлялась у грудному молоці. На даний час невідомо про шкідливі наслідки для немовлят, тому для короткочасного лікування переривання грудного годування зазвичай не потрібно. Немає повідомлень про негативний вплив на немовля, яке знаходиться на грудному годуванні, і про вплив на лактацію. Переваги грудного годування слід враховувати разом із клінічною потребою матері в лікарському засобі та будь-яким потенційним несприятливим впливом на немовля, яке знаходиться на грудному годуванні, від ібупрофену.

Фертильність

Лікарські засоби, які інгібують синтез циклооксигенази / простагландинів, можуть спричиняти порушення фертильності у жінок, впливаючи на овуляцію. Опубліковані дослідження на тваринах показали, що застосування інгібіторів синтезу простагландинів потенційно може порушити опосередкований простагландином розрив фолікула, необхідний для овуляції. Невеликі дослідження з участю жінок, які отримували НПЗЗ, також показали оборотну затримку овуляції. Це є оборотним після припинення лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Лікарський засіб може спричиняти запаморочення, сонливість, дезорієнтацію або порушення зору. Пацієнтам, які відчують ці симптоми, слід відмовитися від керування автотранспортом та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози

Для того щоб мінімізувати небажані ефекти, лікарський засіб слід вводити в мінімальних ефективних дозах протягом мінімального періоду часу.

Слід підтримувати адекватну гідратацію пацієнта, щоб мінімізувати ризик можливих побічних реакцій з боку нирок.

Дорослі.

Для лікування болю

Доза становить від 400 мг до 800 мг внутрішньовенно кожні 6 годин за потреби. Час інфузії має бути не менше 30 хвилин. Максимальна добова доза становить 3200 мг.

Для полегшення симптомів гарячки

Доза становить 400 мг внутрішньовенно, потім 400 мг кожні 4-6 годин або 100-200 мг кожні 4 години за потреби. Час інфузії має бути не менше 30 хвилин. Максимальна добова доза становить 3200 мг.

Педіатричні пацієнти

Для лікування болю і полегшення симптомів гарячки

Діти віком від 12 до 17 років

Доза становить 400 мг внутрішньовенно кожні 4-6 годин за потреби. Час інфузії має бути не менше 10 хвилин. Максимальна добова доза становить 40 мг/кг або 2400 мг залежно від того, що менше.

Діти віком від 6 місяців до 12 років

Доза становить 10 мг/кг внутрішньовенно до максимальної разової дози 400 мг кожні 4-6 годин за потреби. Час інфузії має бути не менше 10 хвилин. Максимальна добова доза становить 40 мг/кг або 2400 мг залежно від того, що менше.

Дозування для педіатричних пацієнтів, необхідне для лікування гарячки та болю

Таблиця 3

Вікова група	Доза	Інтервал застосування	Мінімальний час інфузії	Максимальна добова доза
від 6 місяців до 12 років	10 мг/кг до максимальної 400 мг	За необхідності кожні 4-6 годин	10 хвилин	*40 мг/кг або 2400 мг
від 12 до 17 років	400 мг	За необхідності кожні 4-6 годин	10 хвилин	*40 мг/кг або 2400 мг

*Максимальна добова доза становить 40 мг/кг або 2400 мг, залежно від того, що менше.

Діти віком від 3 до 6 місяців

Доза становить 10 мг/кг внутрішньовенно але не більше максимальної разової дози 100 мг. Тривалість введення має бути не менше 10 хвилин.

Спосіб введення

Концентрат ібупрофену для розчину для інфузій 100 мг/мл для ін'єкцій у флаконі необхідно розвести перед введенням. Розвести до кінцевої концентрації 4 мг/мл або менше. Відповідні розчини для розведення включають 0,9 % розчин хлориду натрію для ін'єкцій, 5 % розчин декстрази для ін'єкцій або лактатний розчин Рінгера.

Перед введенням необхідно візуально перевірити розчин для парентерального введення на наявність твердих часток і зміну кольору. Якщо спостерігаються видимі непрозорі частинки, зміна кольору або інші сторонні часточки, розчин не слід використовувати. Термін придатності відновленого розчину: до 48 годин при температурі не вище 25 °C.

Діти

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 3 місяців.

Передозування

Симптоми. Симптоми після гострого передозування НПЗЗ зазвичай обмежувалися млявістю, сонливістю, нудотою, блюванням і болем в епігастральній ділянці, які, як правило, були оборотними. Можуть також виникати шум у вухах, головний біль, запаморочення та шлунково-кишкова кровотеча. Артеріальна гіпертензія, гостра ниркова

недостатність, пригнічення дихання та кома спостерігалися рідко (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування. Спеціального антидоту немає, слід розпочати симптоматичне лікування. Терапевтичні можливості лікування інтоксикації диктуються ступенем, рівнем та клінічними симптомами відповідно до загальної практики інтенсивної терапії.

Побічні реакції

Усі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними). Наступні серйозні побічні реакції більш детально описані вище:

- серцево-судинні тромботичні події – *частота невідома*: синдром Коуніса;
- шлунково-кишкова кровотеча, виразка та перфорація;
- гепатотоксичність;
- гіпертонія;
- серцева недостатність і набряки;
- ниркова токсичність і гіперкаліємія;
- анафілактичні реакції;
- серйозні шкірні реакції – *дуже рідко*: тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР) (включаючи мультиформну еритему, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз);
частота невідома: індукована лікарськими засобами еозинофілія із системними симптомами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП). Реакції фоточутливості;
- гематологічна токсичність.

Досвід клінічних випробувань

Оскільки клінічні випробування проводяться в дуже різних умовах, частоту побічних реакцій, що спостерігаються під час клінічних випробувань лікарського засобу, неможливо порівняти безпосередньо з частотою клінічних випробувань іншого лікарського засобу та може не відображати всю частоту, що спостерігається на практиці застосування.

Дорослі пацієнти

Під час клінічної розробки 560 пацієнтів отримували концентрат ібупрофену, 438 пацієнтів відчували біль і 122 – гарячку. У дослідженнях з лікування болю ібупрофен концентрат для розчину для інфузій призначали під час операції та вводили в дозі 400 мг або 800 мг кожні 6 годин протягом 3 днів. У дослідженнях лікування підвищеної температури ібупрофен застосовували в дозах 100 мг, 200 мг або 400 мг кожні 4 або 6 годин протягом 3 днів. Найчастішим типом побічної реакції, що виникає при пероральному застосуванні ібупрофену, є шлунково-кишкова побічна реакція.

Дослідження з лікування болю

Показники частоти побічних реакцій, наведені в таблиці 4, були отримані в результаті багатоцентрових контрольованих клінічних досліджень у післяопераційних пацієнтів, у яких порівнювали концентрат ібупрофену для приготування розчину для інфузій з плацебо у пацієнтів, які також отримували морфін за потреби в післяопераційному періоді.

Таблиця 4

Післяопераційні пацієнти з побічними реакціями, які спостерігалися у ≥ 3 % пацієнтів у будь-якій групі застосування концентрату ібупрофену для розчину для інфузій 100 мг/мл у дослідженнях з лікування болю*		
Побічні реакції	Ібупрофен, концентрат для приготування розчину для інфузій, 100 мг/мл	Плацебо (N=287)

	400 мг (N=134)	800 мг (N=304)	
<i>Всі реакції</i>	<i>118 (88 %)</i>	<i>260 (86 %)</i>	<i>258 (90 %)</i>
Нудота	77 (57 %)	161 (53 %)	179 (62 %)
Блювання	30 (22 %)	46 (15 %)	50 (17 %)
Метеоризм	10 (7 %)	49 (16 %)	44 (15 %)
Головний біль	12 (9 %)	35 (12 %)	31 (11 %)
Крововилив	13 (10 %)	13 (4 %)	16 (6 %)
Запаморочення	8 (6 %)	13 (4 %)	5 (2 %)
Набряки периферичні	1 (< 1 %)	9 (3 %)	4 (1 %)
Затримка сечі	7 (5 %)	10 (3 %)	10 (3 %)
Анемія	5 (4 %)	7 (2 %)	6 (2 %)
Знижений гемоглобін	4 (3 %)	6 (2 %)	3 (1 %)
Диспепсія	6 (4 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
Крововилив у місці введення	4 (3 %)	4 (1 %)	4 (1 %)
Дискомфорт у животі	4 (3 %)	2 (< 1 %)	0
Кашель	4 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Гіпокаліємія	5 (4 %)	3 (< 1 %)	8 (3 %)

* Під час цих досліджень усі пацієнти одночасно отримували морфін.

Дослідження з лікування гарячки

Дослідження гарячки проводили у госпіталізованих пацієнтів з гарячкою з малярією та госпіталізованих пацієнтів з гарячкою з різними причинами. Побічні реакції спостерігалися принаймні у 2 пацієнтів, які отримували концентрат ібупрофену, включали біль у животі та закладеність носа.

У госпіталізованих пацієнтів з гарячкою побічні реакції, що спостерігалися, представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

Пацієнти з побічними реакціями, які спостерігалися у ≥ 3 % пацієнтів у будь-якій групі лікування концентратом ібупрофену для розчину для інфузій 100 мг/мл у дослідженні з лікування гарячки				
Побічні реакції	Ібупрофен, концентрат для приготування розчину для інфузій, 100 мг/мл			Плацебо (N=287)
	100 мг N=30	200 мг N=30	400 мг N=31	
<i>Всі реакції</i>	<i>27 (87 %)</i>	<i>25 (83 %)</i>	<i>23 (74 %)</i>	<i>25 (89 %)</i>
Анемія	5 (17 %)	6 (20 %)	11 (36 %)	4 (14 %)
Еозинофілія	7 (23 %)	7 (23 %)	8 (26 %)	7 (25 %)
Гіпокаліємія	4 (13 %)	4 (13 %)	6 (19 %)	5 (18 %)
Гіпопротейнемія	3 (10 %)	0	4 (13 %)	2 (7 %)
Нейтропенія	2 (7 %)	2 (7 %)	4 (13 %)	2 (7 %)
Підвищена сечовина крові	0	0	3 (10 %)	0
Гіпернатріємія	2 (7 %)	0	3 (10 %)	0
Гіпертонія	0	0	3 (10 %)	0
Гіпоальбумінемія	3 (10 %)	1 (3 %)	3 (10 %)	1 (4 %)
Гіпотензія	0	2 (7 %)	3 (10 %)	1 (4 %)
Діарея	3 (10 %)	3 (10 %)	2 (7 %)	2 (7 %)
Пневмонія бактеріальна	3 (10 %)	1 (3 %)	2 (7 %)	0
Підвищення лактатдегідрогенази крові	3 (10 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	1 (4 %)
Тромбоцитемія	3 (10 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	0

Бактеріємія	4 (13 %)	0	0	0
-------------	----------	---	---	---

Педіатричні пацієнти

У контрольованих клінічних дослідженнях 143 пацієнти віком від 6 місяців отримували концентрат ібупрофену для приготування розчину для інфузій 100 мг/мл. Найчастішими побічними реакціями (частота більше або дорівнює 2 %) були біль у місці інфузії, блювання, нудота, анемія та головний біль.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність

Лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка

По 4 мл концентрату в ампулі. По 3 або по 5 ампул у блістері та в картонній упаковці.

По 8 мл концентрату в ампулі. По 3 або по 5 ампул у блістері та в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

Абрил Лабораторіс Прайвет Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Село Бхагванпур, Техсіл Дера Бассі, Дістрікт Сахібзада Аджит Сінгх Нагар, Пенджаб – 140507, Індія.

Дата останнього перегляду