

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                                |                  |
|------------------------------------------------|------------------|
| ИЗДАТЕЛСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА              |                  |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                  |
| Към Рег. №                                     | 20110338         |
| Разрешение №                                   | 67067 12-11-2024 |
| BG/MA/MP                                       | /                |
| Срок на валидност №                            | /                |

### 1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**БРУФЕН РЕТАРД 800 mg** таблетки с удължено освобождаване  
**BRUFEN RETARD 800 mg** prolonged-release tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 800 mg ибупрофен (*ibuprofen*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване  
Бяла, овална, обвита таблетка, 21 x 10 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

БРУФЕН РЕТАРД е показан при възрастни и юноши.

Симптоматично лечение на болка и възпаление при ревматоиден артрит и остеоартрит.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Лечението трябва да започне с най-ниската доза, която се очаква да бъде ефективна, като след това тя може да бъде адаптирана в зависимост от терапевтичния отговор и нежеланите реакции. При продължително лечение целта е да се прилага най-ниската поддържаща доза.

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

*Възрастни и юноши над 12 години ( $\geq 40$  kg):*

Дозата е 2 таблетки дневно, приети вечер. Дозата може да се повиши до 3 таблетки дневно, разделени между прием сутрин и вечер. Максималната доза за 24 часов период е 2 400 mg. Таблетките трябва да се поглъщат цели с най-малко половин чаша вода.

Пациенти, които са страдали от диспепсия или стомашно-чревно кървене при прием на други перорални противовъзпалителни лекарства са понесли добре ибупрофен, но при първи прием на БРУФЕН РЕТАРД трябва да бъдат редовно наблюдавани.

##### *Педиатрична популация*

БРУФЕН РЕТАРД не се препоръчва при деца под 12 годишна възраст.

##### *Пациенти в старческа възраст*

Тези пациенти са с повишен риск от сериозни последствия от нежелани реакции. Ако се приемат, че е необходимо НСПВС, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за най-краткия



възможен период. Пациентите трябва да се наблюдават редовно за стомашно-чревно кървене по време на лечението с НСПВС. Ако е увредена бъбречната или чернодробната функция, дозата трябва да се прецени индивидуално.

#### *Бъбречно увреждане*

Необходимо е повишено внимание при дозиране на ибупрофен при пациенти с бъбречно увреждане. Дозировката трябва да се определя индивидуално. Дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска и да се наблюдава бъбречната функция (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Необходимо е повишено внимание при дозиране на ибупрофен при пациенти с чернодробно увреждане. Дозата трябва да се определя индивидуално и да се поддържа възможно най-ниска (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

#### Начин на приложение

Препоръчва се пациентите с чувствителен стомах да приемат БРУФЕН РЕТАРД с храна.

Да се приема БРУФЕН РЕТАРД таблетки с удължено освобождаване с чаша вода. БРУФЕН РЕТАРД таблетки с удължено освобождаване трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят, стриват или смучат, за да се избегне дискомфорт в устата и дразнене на гърлото.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна стомашна и дуоденална язва или анамнеза за рецидивираща язва/кървене от стомашно-чревния тракт (два или повече епизода на доказани улцерации или кървене).
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Тежка сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA).
- Тежка бъбречна недостатъчност (гломерулна филтрация под 30 ml/min).
- Състояния, които включват повишена склонност към кървене.
- Кървене от стомашно-чревния тракт или перфорация във връзка с предишно лечение с НСПВС.
- Трети триместър на бременността.

Поради кръстосани реакции, БРУФЕН РЕТАРД не трябва да се прилага на пациенти, които са развили симптоми на астма, ринит или уртикария след прием на аспирин или други НСПВС.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи предупреждения

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

При продължителна употреба на някои обезболяващи лекарства може да се появи главоболие, което не трябва да се лекува с по-високи дози от лекарството.

При едновременна консумация на алкохол, нежеланите реакции, свързани с активното лекарствено вещество, особено тези, които засягат стомашно-чревния тракт или централната нервна система, може да се увеличат при употреба на НСПВС.

Има доказателства, че лекарствата, които потискат синтеза на цикло-оксигеназата, простагландини могат да доведат до увреждане на фертилитета при жената чрез потискане на овулацията. Това е обратимо при прекратяване на лечението.



### Сърдечно-съдови ефекти

При пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена сърдечна недостатъчност се изискват подходящо наблюдение и съвети, тъй като са докладвани задържане на течности и едем във връзка с лечение с НСПВС.

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

Пациентите с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност (II-III по NYHA), установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчносъдово заболяване трябва да бъдат лекувани с ибупрофен само след внимателна преценка и да се избягват високите дози (2 400 mg/ден).

Трябва да се извършва внимателна преценка и преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечносъдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене), особено ако е необходим прием на ибупрофен във високи дози (2 400 mg/ден).

Изисква се повишено внимание, когато се лекуват пациенти с анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност, тъй като са докладвани задържане на течности и оток във връзка с лечение с НПВС.

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

### Стомашно-чревна кървене, улцерации и перфорация

Съществува силна връзка между дозата и тежко кървене от стомашно-чревния тракт. Едновременно прилагане на ибупрофен и други НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2) трябва да се избягва.

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

Във връзка с лечение с всички видове НСПВС са съобщавани потенциално фатални кървене от стомашно-чревния тракт, улцерации и перфорации, които са се появявали по всяко време на лечението с или без предупреждаващи симптоми или предишни епизоди на сериозни стомашно-чревни инциденти.

Рискът от кървене, улцерация и перфорация е по-висок с повишаване на дозата на НСПВС при пациенти с анамнеза на язва, особено усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3) и при пациенти в старческа възраст. Пациенти с рискови фактори, посочени по-горе, трябва да започват лечението с най-ниската възможна доза.

При тези пациенти трябва да се обсъди лечение с мукозо-протективни лекарства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа), както и при пациенти на ниска доза ацетилсалицилова киселина или други лекарства, които могат да повишат риска от нежелани стомашно-чревни ефекти (вж. по-долу и точка 4.5).



Пациенти с анамнеза на стомашно-чревни реакции, особено в старческа възраст, трябва да бъдат предупредени да се наблюдават за всякакви необичайни коремни симптоми (особено стомашно-чревно кървене), предимно в началото на лечението и ако се появят симптоми, да търсят медицинска помощ.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които могат да повишат риска от улцерации или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или антитромботични лекарства като аспирин (вж. точка 4.5).

Лечението с ибупрофен трябва да се прекъсне ако пациентът страда от кървене или улцерация.

НСПВС трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с анамнеза за кървене от стомашно-чревния тракт, напр. улцерозен колит и болест на Крон, тъй като тези състояния могат да се обострят (вж. точка 4.8).

#### Бъбречни ефекти

Необходимо е повишено внимание при дехидратирани пациенти. Съществува риск от бъбречно увреждане особено при дехидратирани юноши и пациенти в старческа възраст.

Както при други НСПВС, продължителният прием на ибупрофен е довел до папиларна некроза и други патологични промени в бъбреците. Бъбречна токсичност е наблюдавана и при пациенти, при които бъбречните простагландини имат компенсаторна роля в поддържането на нормалната бъбречна перфузия. При тези пациенти приемът на НСПВС може да доведе до дозо-зависимо намаляване на образуването на простагландини и, вторично, на бъбречния кръвен поток, което може да доведе до бъбречна недостатъчност. В най-голям риск са пациентите с бъбречно увреждане, сърдечна недостатъчност, чернодробна дисфункция, в старческа възраст и пациентите на диуретици или ACE-инхибитори. Симптомите обикновено са обратими след прекъсване приема на НСПВС.

При пациенти с влошена бъбречна, чернодробна или сърдечна функция трябва да се използва най-ниската ефективна доза за най-краткия възможен период и да се мониторира бъбречната функция, особено при пациенти, лекувани продължително време (вж. точка 4.3).

#### Хематологични ефекти

Ибупрофен може да потисне тромбоцитната агрегация, което да доведе до удължено време на кървене.

#### Дихателни нарушения

Необходимо е внимание, ако ибупрофен се прилага при пациенти, страдащи от или с анамнеза за астма, хроничен ринит или алергични заболявания, тъй като е докладвано, че ибупрофен причинява бронхоспазм, уртикария или ангиоедем при такива пациенти.

#### Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (синдром DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или да доведат до летален изход, се съобщават във връзка с употребата на ибупрофен (вж. раздел 4.8). Повечето от тези реакции настъпват през първия месец. При поява на признаци и симптоми, показателни за тези реакции, ибупрофен трябва да се спре незабавно и да се обмисли друго лечение (според необходимостта).

#### Инфекции и инфестации

По изключение, варицелата може да бъде причина за сериозни кожни и мекотканни инфекции и усложнения. Към момента вероятността, че НСПВС може да допринесе за влошаване на тези



инфекции, не може да бъде изключена. По тази причина се препоръчва да се избягва лечението с БРУФЕН РЕТАРД в случаи на варицела.

#### Маскиране на симптомите на подлежащите инфекции

БРУФЕН РЕТАРД може да маскира симптомите на инфекция, което може да доведе до забавяне на започване на подходящо лечение и по този начин да влоши изхода от инфекцията. Това се наблюдава при бактериална пневмония, придобита в обществото, както и при бактериалните усложнения на варицела. Когато БРУФЕН РЕТАРД 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 персистират или се влошават.

#### Асептичен менингит

Наблюдаван е асептичен менингит в редки случаи при пациенти на терапия с ибупрофен. Въпреки че е по-вероятно той да се развие при пациенти със системен лупус еритематозус и заболявания, свързани със съединителната тъкан, докладван е и при пациенти без подлежащо хронично заболяване.

Пациенти със стомашно-чревни проблеми, системен лупус еритематозус, хематологични нарушения или нарушения в кръвосъсирването и астма, трябва да бъдат лекувани с внимание и наблюдавани отблизо по време на лечението с НСПВС, тъй като тяхното състояние може да се обостри от НСПВС.

БРУФЕН РЕТАРД не е подходящ за деца под 12 годишна възраст.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Следните комбинации с БРУФЕН РЕТАРД трябва да се избягват:

*Дикумаролова група:* НСПВС могат да повишат ефекта на антикоагуланти като варфарин. Експериментални изследвания показват, че ибупрофен подсилва ефекта на варфарин върху времето на кървене. НСПВС и дикумароловата група се метаболизират от един и същи ензим, CYP 2C9.

*Антитромбоцитни лекарства:* НСПВС не трябва да се комбинират с антитромбоцитни лекарства като тиклопидин поради адитивен ефект върху потискането на тромбоцитната функция (вж. по-долу).

*Метотрексат:* НСПВС потискат тубулната секреция на метотрексат и като резултат могат да настъпят някои метаболитни взаимодействия с намален клирънс на метотрексат. По тази причина, при лечение с метотрексат във високи дози трябва да се избягва предписването на НСПВС (вж. по-долу).

*Ацетилсалицилова киселина:* Едновременната употреба на ибупрофен и ацетилсалицилова киселина обикновено не е препоръчителна поради повишения риск от нежелани реакции.

Експерименталните данни показват, че при едновременен прием ибупрофен може конкурентно да потиска ефекта на ниски дози ацетилсалицилова киселина по отношение на тромбоцитната агрегация. Въпреки че има неясноти относно екстраполирането на тези данни към клиничния случай, не може да се изключи възможността редовната дългосрочна употреба на ибупрофен да намалява кардиопротективния ефект на ацетилсалицилова киселина в ниски дози. Смята се, че няма голяма вероятност обичайната употреба на ибупрофен да доведе до клинично значим ефект (вж. точка 5.1).



**Сърдечни гликозиди:** НСПВС могат да обострят сърдечната недостатъчност, да намалят гломерулната филтрация и да повишат плазмените нива на сърдечните гликозиди (напр. дигоксин).

**Мифепристон:** Теоретично може да настъпи намаляване на ефекта на лекарството поради анти-простагландиновите свойства на НСПВС, вкл. ацетилсалицилова киселина. Ограничени доказателства показват, че едновременно приемане на НСПВС в деня на приемане на простагландин не повлиява ефектите на мифепристон или на простагландина върху цервикалната зрялост или контрактилитета на матката и не намалява клиничната ефективност при медицинско прекъсване на бременността

**Сулфонилурей:** Съществуват редки съобщения за хипогликемия при пациенти на сулфонилурейни лекарства, приемащи ибупрофен.

**Зидовудин:** Няма доказателства за повишен риск от хемартрози и хематоми при HIV(+) хемофилици, които приемат едновременно лечение със зидовудин и ибупрофен.

Следните комбинации с БРУФЕН РЕТАРД могат да изискват адаптиране на дозата:

НСПВС могат да намалят ефекта на диуретиците и други антихипертензивни лекарства. Освен това диуретиците могат да увеличат риска от нефротоксичност, свързан с НСПВС.

НСПВС могат да редуцират екскрецията на аминогликозидите.

**Литий:** Ибупрофен намалява бъбречния клирънс на литий, като резултат от което серумните нива на лития могат да се повишат. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако се провежда често изследване на серумния литий и се редуцира дозата му.

**АСЕ-инхибитори и ангиотензин-II антагонисти:**

Съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност (обикновено обратима) при пациенти с бъбречно увреждане (напр. дехидратирани и/или пациенти в старческа възраст), когато лечението с АСЕ-инхибитори или ангиотензин-II антагонисти се провежда по същото време с НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори. По тази причина комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно увреждане, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да се хидратират адекватно и да се обърне внимание на бъбречната им функция след началото на комбинираното лечение и на чести интервали по време на лечението (вж. точка 4.4).

**Бета-блокери:** НСПВС намаляват антихипертензивния ефект на бета-адренорецепторните блокери.

**Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs):**

SSRIs и НСПВС водят до повишен риск от кървене, напр. стомашно-чревния тракт. Този риск се повишава при комбинирана терапия. Механизмът вероятно е свързан с редуцирано захващане на серотонина от тромбоцитите (вж. точка 4.4).

**Циклоспорин:** Смята се, че едновременно приемане на НСПВС и циклоспорин е възможно да повиши риска от нефротоксичност поради намаляване на синтеза на простагландин в бъбреците. По тази причина, в случай на комбинирана терапия, бъбречната функция трябва да се наблюдава отблизо.

**Каптоприл:** Експериментални изследвания показват, че ибупрофен противодейства на ефекта на каптоприл върху натриевата екскреция.



**Колестирамин:** Едновременното прилагане на ибупрофен и колестирамин забавя и намалява (с 25%) абсорбцията на ибупрофен. Тези лекарства трябва да се приемат през най-малко 2-часов интервал.

**Тиазиди, свързани с тиазиди лекарства и бримкови диуретици:** НСПВС могат да попречат на диуретичния ефект на фуросемид и буметанид, вероятно чрез инхибиране на простагландиновата синтеза. Те могат също да намалят антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици.

**Такролимус:** Смята се, че едновременното приемане на НСПВС и такролимус е възможно да повиши риска от нефротоксичност поради намалена синтеза на простациклин в бъбреците. Поради това, в случай на комбинирана терапия бъбречната функция трябва да се наблюдава внимателно.

**Метотрексат:** Рискът от потенциални взаимодействия между НСПВС и метотрексат трябва също да се вземе под внимание във връзка с лечение с ниска доза с метотрексат, особено при пациенти с бъбречно увреждане. Когато се прилага комбинирана терапия, бъбречната функция трябва да се проследява. Повишено внимание е необходимо когато НСПВС и метотрексат се приемат в рамките на 24 часа, тъй като плазмените нива на метотрексат могат да се повишат, водейки до повишена токсичност (вж. по-горе).

**Кортикостероиди:** Едновременна употреба може да доведе до повишен риск от стомашно-чревни улцерации или кървене.

**Антитромбоцитни лекарства:** повишен риск от стомашно-чревно кървене.

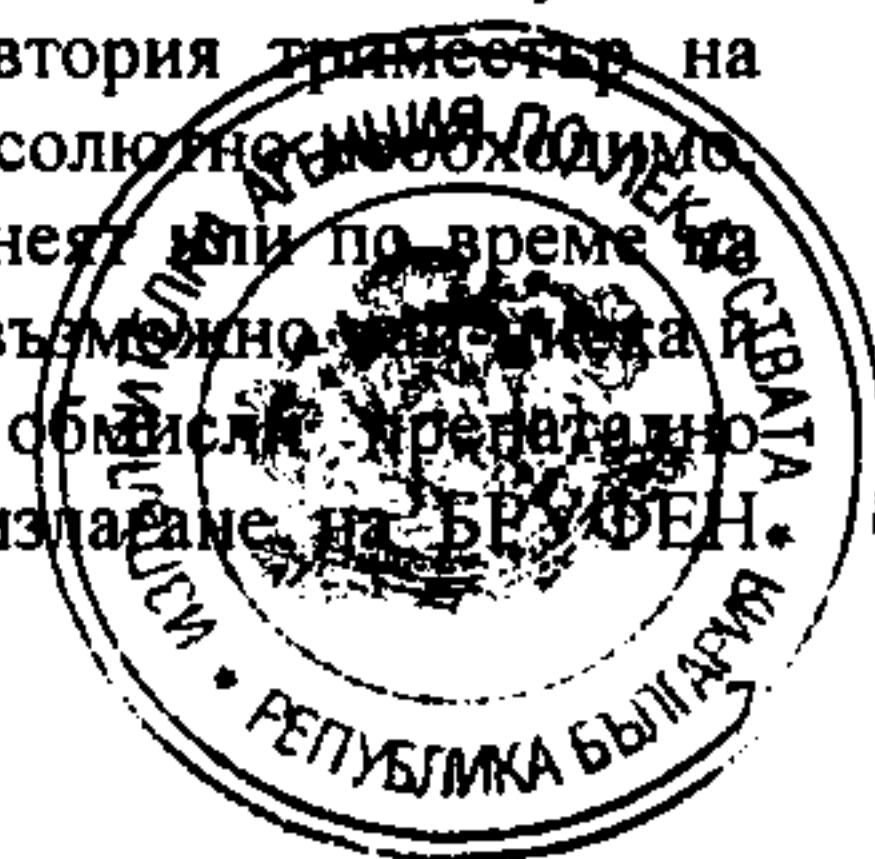
**Инхибитори на CYP2C9:** Едновременно приложение на ибупрофен с инхибитори на CYP2C9 може да повиши експозицията на ибупрофен (CYP2C9 субстрат). В проучване с вориконазол и флуконазол (CYP2C9 инхибитори) е наблюдавана повишена експозиция на S(+)-ибупрофен с около 80 до 100%. Намаляването на дозата на ибупрофен трябва да се обсъди, когато едновременно се прилагат силни инхибитори на CYP2C9, особено когато висока доза ибупрофен се прилага с вориконазол или с флуконазол.

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Потискането на простагландиновата синтеза може да повлияе на бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данни от епидемиологични проучвания показват повишен риск от аборт и сърдечни малформации и гастросхиза след приложението на инхибитор на простагландиновата синтеза в ранната бременност. Абсолютният риск от сърдечно-съдови малформации е бил повишен от по-малко от 1% до около 1,5%. Смята се, че рискът се повишава с дозата и продължителността на лечението. При животни приемането на инхибитор на простагландиновата синтеза е показал, че води до повишени загуби на плода преди и след имплантацията и ембрио-фетален леталитет. Като допълнение, повишената честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови, са докладвани при животни, на които е прилаган инхибитор на простагландиновата синтеза по време на органогенезата. От 20-та седмица на бременността нататък употребата на БРУФЕН РЕТАРД може да причини олигохидрамнион в резултат на бъбречна дисфункция на плода. Това може да се случи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо след преустановяване. В допълнение, има съобщения за стесняване на ductus arteriosus след лечение през втория триместър, повечето от които отзвучават след прекратяване на лечението. Следователно, по време на първия и втория триместър на бременността, БРУФЕН РЕТАРД не трябва да се прилага, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако БРУФЕН РЕТАРД се прилага при жени, които се опитват да забременеят или по време на първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска и продължителността на лечението възможно най-кратко. Трябва да се обмисли предпазливо наблюдение за олигохидрамнион и стесняване на ductus arteriosus след излагане на БРУФЕН.



РЕТАРД в продължение на няколко дни от 20-та гестационна седмица нататък. Приемът на БРУФЕН РЕТАРД трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион или стесняване на ductus arteriosus.

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

- Кардиопулмонална токсичност (преждевременно стесняване/затваряне на ductus arteriosus и белодробна хипертония),
- Бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с последващ олиго-хидрамнион (виж по-горе).

Майката и плода в края на бременността на:

- Удължаване на времето на кървене,
- Потискане на маточните контракции, което може да доведе до забавено или удължено раждане.

Следователно, БРУФЕН РЕТАРД е противопоказан по време на третия триместър на бременността.

#### Кърмене

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

#### Фертилитет

Приложението на ибупрофен може да увреди фертилитета и не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят. При жени, които имат трудности да забременеят или които се подлагат на изследвания за безплодие, трябва да се обмисли прекъсване на лечението с ибупрофен.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

След лечение с БРУФЕН РЕТАРД, времето за реакция на някои пациенти може да бъде повлияно. Това трябва да се има предвид когато се изисква повишена бдителност, напр. при шофиране. Това важи в още по-голяма степен при комбиниране с алкохол. Не са провеждани проучвания.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Профилът на нежеланите събития, докладвани за ибупрофен, е подобен на този за други НСПВС.

##### Стомашно-чревни нарушения

Най-често наблюдаваните нежелани събития са от стомашно-чревен произход. Гадене, повръщане, диария, флатуленция, запек, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, стомашно-чревни кръвоизливи и обостряне на колит и болест на Крон (вж. точка 4.3) са докладвани след приложение на ибупрофен. С по-ниска честота са наблюдавани гастрит, язви на дванадесетопръстника и стомаха и стомашно-чревни перфорации.

Стомашно-чревните язви, перфорации или кървене понякога могат да бъдат фатални, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

По изключение, сериозни кожни и мекотъканни инфекциозни усложнения са докладвани във връзка с инфекция с варицела. Описани са обостряния на свързани с инфекции възпаления (напр. развитие на некротизиращ фасциит), които съвпадат с употребата на НСПВС.

##### Сърдечни и съдови нарушения

Клиничните проучвания показват, че употребата на ибупрофен, особено в доза 2 400 mg/ден, може да е свързана с малко повишаване на риска от артериални съдови събития (напр. инфаркт на миокарда или инсулт) (вж. точка 4.4).



Оток, хипертония и сърдечна недостатъчност са докладвани във връзка с лечение с НСПВС.

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Ибупрофен може да причини удължено време на кървене чрез обратимо потискане на тромбоцитната агрегация.

#### Инфекции и инфестации

В повечето случаи, когато е съобщаван асептичен менингит, е имало някаква форма на подлежащо автоимунно заболяване (особено системен лупус еритематозус и свързани заболявания на съединителната тъкан).

Нежеланите реакции, които е възможно да бъдат свързани с ибупрофен са описани по честота по MedDRA конвенцията и системо-органна класификация. Използвано е следното групиране по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органи класове                         | Честота              | Нежелана реакция                                                                                                     |
|------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инфестации                          | нечести              | Ринит                                                                                                                |
|                                                | редки                | Асептичен менингит (вж. точка 4.4)                                                                                   |
| Нарушения на кръвта и лимфната система         | нечести              | Левкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия и хемолитична анемия                                  |
| Нарушения на имунната система                  | нечести              | Свръхчувствителност                                                                                                  |
|                                                | редки                | Анафилактична реакция                                                                                                |
| Психични нарушения                             | нечести              | Безсъние, тревожност                                                                                                 |
|                                                | редки                | Депресия, състояние на обърканост                                                                                    |
| Нарушения на нервната система                  | чести                | Главоболие, замаяност                                                                                                |
|                                                | нечести              | Парестезии, сънливост                                                                                                |
|                                                | редки                | Неврит на очния нерв                                                                                                 |
| Нарушения на очите                             | нечести              | Увреждане на зрението                                                                                                |
|                                                | редки                | Токсична оптична невропатия                                                                                          |
| Нарушения на ухото и лабиринта                 | нечести              | Влошен слух                                                                                                          |
|                                                | редки                | Тинитус, световъртеж                                                                                                 |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | нечести              | Астма, бронхоспазм, диспнея                                                                                          |
| Стомашно-чревни нарушения                      | чести                | Диспепсия, диария, гадене, повръщане, коремна болка, флатуленция, запек, мелена, хематемеза, стомашно-чревно кървене |
|                                                | нечести              | Гастрит, дуоденална язва, стомашна язва, язви в устата, стомашно-чревна перфорация                                   |
|                                                | много редки          | Панкреатит                                                                                                           |
|                                                | с неизвестна честота | Обостряне на колит и болест на Крон                                                                                  |



|                                                    |                      |                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хепатобилиарни нарушения                           | нечести              | Хепатит, жълтеница, абнормна чернодробна функция                                                                                                          |
|                                                    | редки                | Чернодробно увреждане                                                                                                                                     |
|                                                    | много редки          | Чернодробна недостатъчност                                                                                                                                |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан             | чести                | Обрив                                                                                                                                                     |
|                                                    | нечести              | Уртикария, пруритус, пурпура, ангиоедем, реакция на фоточувствителност                                                                                    |
|                                                    | 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)<br>Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)                             |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища          | нечести              | Различни форми на нефротоксичност, напр. тубулоинтерстициален нефрит, нефротичен синдром и бъбречна недостатъчност                                        |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението | чести                | Умора                                                                                                                                                     |
|                                                    | редки                | Оток                                                                                                                                                      |
| Сърдечни нарушения                                 | с неизвестна честота | Сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт (вж. точка 4.4), синдром на Kounis                                                                             |
| Съдови нарушения                                   | с неизвестна честота | Хипертония                                                                                                                                                |

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

##### Токсичност

Риск от симптоми при дози >80–100 mg/kg. При дози >200 mg/kg има риск от тежки симптоми, въпреки че има значими вариации при различните индивиди. Доза от 560 mg/kg при дете на 15 месеца е причинила тежка интоксикация, 3,2 g при 6-годишно дете – лека до умерена интоксикация, 2,8–4 g при дете на 1½ години и 6 g при 6-годишно дете – тежка интоксикация след стомашен лаваж, 8 g при възрастен – умерена интоксикация и >20 g при възрастен – много тежка интоксикация. Осем грама, приложени на 16-годишно дете са засегнали бъбреците. В комбинация с алкохол, приложени на тийнейджър са довели до остра тубуларна некроза.



### Симптоми

Симптомите са предимно от страна на стомашно-чревния тракт, напр. гадене, коремни болки, повръщане (възможно е с жилки кръв), както и главоболие, тинитус, объркване и нистагъм. При високи дози може да се наблюдава загуба на съзнание, конвулсии (главно при деца). Брадикардия и хипотония. Метаболитна ацидоза, хипернатриемия, бъбречни ефекти, хематурия. Възможни чернодробни ефекти. Хипотермия. Остър респираторен дистрес синдром е докладван рядко.

Продължителната употреба на по-високи от препоръчителните дози или предозиране може да доведе до бъбречна тубулна ацидоза и хипокалиемия.

### Лечение

Ако е необходимо – стомашен лаваж, активен въглен. В случай на стомашно-чревни проблеми - антиациди. В случай на хипотония – венозно вливане на течности, ако е необходимо – инотропни средства. Да се подсигури адекватна диуреза. Корекция на ацидозата и електролитните нарушения. Друга симптоматична терапия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

#### Механизъм на действие

БРУФЕН РЕТАРД принадлежи към групата на нестероидните противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ). Съдържа деривата на пропионовата киселина р-изобутилхидротропна киселина с генерично име ибупрофен. Ибупрофен има противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични ефекти. Антифлогистичният ефект е сравним с този на аспирин и индометацин. Фармакологичният ефект на ибупрофен вероятно е свързан с неговата способност да потиска простагландиновата синтеза. Ибупрофен удължава времето на кървене през обратимо потискане на тромбоцитната агрегация.

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

Ибупрофен потиска бъбречната простагландинова синтеза. При пациенти с нормална бъбречна функция този ефект не е от особено значение. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, декомпенсирана сърдечна или чернодробна недостатъчност и състояния, включващи промяна на плазмения обем, потиснатата простагландинова синтеза може да доведе до остра бъбречна недостатъчност, задържане на течности и сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Ибупрофен се резорбира бързо от стомашно-чревния тракт с бионаличност от 80-90%. Пикни плазмени концентрации се появяват един или два часа след приема на лекарствени форми с незабавно освобождаване. БРУФЕН РЕТАРД таблетки с удължено освобождаване осигуряват



постепенно освобождаване на активното вещество, което се освобождава по-бавно от лекарствените форми с незабавно освобождаване и има по-ниска пикова серумна концентрация, достигната 3 часа след приема. Удължената фаза на абсорбция осигурява удължени плазмени нива на ибупрофен в системната циркулация. В резултат на това БРУФЕН РЕТАРД е необходимо да се приема само веднъж дневно.

Фармакокинетичният профил на две таблетки БРУФЕН РЕТАРД, сравнен с този на таблетки с незабавно освобождаване от 400 mg, които се взимат 4 пъти дневно, показват, че формите с удължено освобождаване намаляват разликите между пиковите концентрации и концентрациите преди следващите приеми на таблетките с незабавно освобождаване и осигуряват по-високи средни плазмени нива на 5, 10, 15 и 24 часа. В сравнение с таблетки с незабавно освобождаване, областта под кривата на плазмената концентрация във времето (AUC) за таблетките с удължено освобождаване е почти идентична.

Проучвания, включващи стандартно хранене показват, че храната не повлиява значително общата бионаличност.

#### Разпределение

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

#### Биотрансформация

Ибупрофен се метаболизира бързо в черния дроб посредством цитохром P450, особено CYP2C9, до два първично неактивни метаболита, 2-хидроксиибупрофен и 3-карбоксиибупрофен. След перорален прием малко по-малко от 90% от пероралната доза може да бъде установена в урината като оксидативни метаболити и глюкуронови конюгати. Много малко количество ибупрофен се екскретира непроменено в урината.

#### Елиминиране

За ибупрофен таблетки с незабавно освобождаване, екскрецията чрез бъбреците е бърза и пълна с полу-живот на елиминиране около 2 часа. Екскрецията на ибупрофен е пълна 24 часа след приема на последната доза.

#### *Специални групи*

##### *Пациенти в старческа възраст*

Ако не съществува бъбречно увреждане, съществуват само малки клинично незначими разлики във фармакокинетичния профил и екскрецията през урината между млади и пациенти в старческа възраст.

##### *Педиатрична популация*

БРУФЕН РЕТАРД не се препоръчва за деца под 12 годишна възраст.

##### *Бъбречно увреждане*

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

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

##### *Чернодробно увреждане*



Алкохолната болест на черния дроб с леко до умерено увреждане на чернодробната функция не води до значително променени фармакокинетични параметри.

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Няма предклинични данни приложими за анализа на безопасността, отделно от тези, които за били взети предвид в настоящата кратка характеристика на лекарствения продукт.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Ядро на таблетката*

Ксантанова гума

Повидон

Стеаринова киселина

Силициев диоксид, колоиден безводен

*Обвивка на таблетката*

Талк

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

### **6.2 Несъвместимост**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 (три) години

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Блистер: Да не се съхранява при температура над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

HDPE бутилка: Да не се съхранява при температура над 25°C. Бутилката да се съхранява плътно затворена, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

30 таблетки в PVC/PVDC/Al блистер.

100 таблетки в HDPE бутилка с полипропиленова капачка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20110338

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

Дата на първо разрешаване: 01 юни 2011 г.

Дата на последно подновяване: 15 януари 2015 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2024

