ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БУПІРОЛ

(BUPIROL)

Склад:

діюча речовина: ібупрофен;

1 мл розчину містить 4 мг ібупрофену;

допоміжні речовини: натрію хлорид, трометамол, кислота хлористоводнева, натрію гідроксид, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ М01А Е01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Ібупрофен – це нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), який у звичайних моделях експериментів із запаленнями на тваринах довів свою ефективність, ймовірно, завдяки пригніченню синтезу простагландинів. Ібупрофен чинить жарознижувальну дію, зменшує запальний біль та набряки. Експериментальні дані свідчать про те, що ібупрофен може конкурентно пригнічувати дію низьких доз ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів при одночасному застосуванні. Деякі фармакодинамічні дослідження показали, що коли одна доза 400 мг ібупрофену була прийнята протягом 8 годин до або протягом 30 хвилин після дозування ацетилсаліцилової кислоти з негайним вивільненням (81 мг), вплив ацетилсаліцилової кислоти на утворення тромбоксану або на агрегацію тромбоцитів було зменшено.

У результаті клінічних досліджень виявлено, що внутрішньовенна інфузія ібупрофену в діапазоні доз 100 мг, 200 мг і 400 мг при одноразовому введенні знижує швидкість клубочкової фільтрації залежно від дози в діапазоні від 15 до 30 %.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Бупірол вводять внутрішньовенно, так що процес абсорбції не відбувається, а біодоступність ібупрофену загальна.

Розподіл.

Розрахунковий об'єм розподілу становить 0,11-2,21 л/кг. Ібупрофен глибоко зв’язаний з плазматичними білками, головним чином з альбуміном.

Біотрансформація.

Ібупрофен метаболізується в печінці до двох неактивних метаболітів, а ті разом із незміненим ібупрофеном виводяться нирками.

Виведення.

Виведення нирками відбувається швидко і повністю. Період напіввиведення становить приблизно 2 години.

Лінійність/не лінійність.

Ібупрофен демонструє лінійність площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) після одноразового введення ібупрофену (в інтервалі 200-800 мг).
Фармакокінетичний/фармакодинамічний взаємозв’язок.

Існує взаємозв'язок між плазматичним рівнем ібупрофену, його фармакодинамічними властивостями та загальним профілем безпеки. Фармакокінетика ібупрофену є стереоселективною після внутрішньовенного або перорального застосування. Механізм дії та фармакологія внутрішньовенного введення ібупрофену не відрізняються від механізму перорального прийому ібупрофену.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне, короткочасне лікування гострого помірного болю та короткочасне симптоматичне лікування гарячки, коли внутрішньовенне введення є клінічно виправданим, коли інші шляхи введення неможливі.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ібупрофену або до будь-якого з компонентів лікарського засобу.

- Реакції підвищеної чутливості (наприклад, бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив’янка), які спостерігались раніше після застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) або інших НПЗЗ.

- Виразкова хвороба шлунка/кровотеча в активній формі або рецидиви в анамнезі (два і більше виражених епізоди виразкової хвороби чи кровотечі).

- Шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов’язана із застосуванням НПЗЗ, в анамнезі.

- Тяжке порушення функції печінки, тяжке порушення функції нирок, тяжка серцева недостатність (клас IV за класифікацією NYHA).

- Цереброваскулярні або інші кровотечі в активній фазі.

- Геморагічний діатез або порушення згортання крові (тромбоцитопенія).

- Порушення кровотворення нез’ясованої етіології.

- Тяжке зневоднення (спричинене блюванням, діареєю або недостатнім вживанням рідини).

- Останній триместр вагітності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2 та саліцилати. В результаті дії синергізму одночасне застосування двох або більше НПЗЗ може збільшити ризик розвитку виразки шлунково-кишкового тракту та виникнення кровотеч. Тому слід уникати одночасного прийому ібупрофену та інших НПЗЗ. Також потрібно уникати одночасного застосування лікарського засобу з іншими НПЗЗ, оскільки це може збільшити ризик виразки шлунково-кишкового тракту та крововиливів.

Ацетилсаліцилова кислота. Одночасне застосування ібупрофену та ацетилсаліцилової кислоти зазвичай не рекомендується через потенціал посилення побічних ефектів. Експериментальні дані свідчать про те, що ібупрофен може конкурентно пригнічувати дію низьких доз ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів при одночасному застосуванні. Хоча існують невизначеності щодо екстраполяції цих даних на клінічну ситуацію, не можна виключати можливість того, що регулярне тривале застосування ібупрофену може зменшити кардіопротекторний ефект низьких доз ацетилсаліцилової кислоти. Не вважається можливим клінічно значущий ефект при випадковому застосуванні ібупрофену.

Дигоксин. Одночасне застосування ібупрофену з препаратами дигоксину може збільшити рівень дигоксину в сироватці крові. Перевірка сироватки-дигоксину зазвичай не потрібна при правильному застосуванні (максимум протягом 3 днів).

Кортикоїди. Кортикоїди також можуть збільшити ризик виникнення побічних реакцій, особливо таких, що пов’язані зі шлунково-кишковим трактом (ШКТ) (виразка або шлунково-кишкова кровотеча).

Антитромбоцитарні засоби (наприклад, клопідогрель та тіоклопідин). Збільшення ризику шлунково-кишкових кровотеч.

Антикоагулянти. НПЗЗ можуть посилювати дію антикоагулянтів, таких як варфарин та гепарин. У разі одночасного застосування рекомендується контролювати рівень коагуляції. *Фенітоїн.* Одночасне застосування ібупрофену з препаратами фенітоїну може збільшити рівень фенітоїну в сироватці крові. Зазвичай перевірка рівня фенітоїну в сироватці крові не потрібна при правильному застосуванні (максимум протягом 3 днів). *Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).* Може збільшити ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Літій. Одночасне застосування ібупрофену з препаратами літію може підвищити рівень літію в сироватці крові. Зазвичай перевірка рівня літію в сироватці крові не потрібна для правильного застосування (максимум протягом 3 днів).

Пробенецид та сульфінпіразон. Лікарські засоби, що містять пробенецид або сульфінпіразон, можуть уповільнювати виведення ібупрофену.

Діуретики, інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори та антагоністи ангіотензину II. Діуретики та інгібітори АПФ можуть посилювати нефротоксичність НПЗЗ. НПЗЗ можуть зменшити дію діуретиків та інших антигіпертензивних засобів. У пацієнтів з нирковою недостатністю (наприклад, зневоднені пацієнти або пацієнти літнього віку з порушеннями функції нирок) супутнє лікування інгібіторами АПФ, бета-адреноблокаторами або антагоністами ангіотензину II та інгібіторами циклооксигенази може бути пов’язане з порушеннями функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, які зазвичай є оборотними. Тому супутній прийом слід проводити з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні бути гідратованими, також необхідно розглянути можливість моніторингу нирок після початку супутнього лікування та проводити періодичний моніторинг. Одночасний прийом інгібіторів АПФ та ібупрофену може призвести до гіперкаліємії.

Калійзберігаючі діуретики. Одночасне застосування ібупрофену та калійзберігаючих діуретиків може бути пов’язане зі збільшенням рівня калію, тому рекомендується контролювати плазматичний рівень калію.

Метотрексат. НПЗЗ пригнічують канальцеву секрецію метотрексату, тому можуть виникати певні метаболічні взаємодії, що призводить до зменшення кліренсу метотрексату. Введення ібупрофену за 24 години до або після введення метотрексату може спричинити підвищення плазматичного рівня метотрексату з подальшим збільшенням його токсичної дії. Тому слід уникати одночасного застосування НПЗЗ та високих доз метотрексату. Крім того, слід враховувати потенційний ризик взаємодії при лікуванні низькими дозами метотрексату, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок. При комбінованому лікуванні слід контролювати функцію нирок.
Циклоспорин. Ризик порушення функції нирок підвищується через одночасний прийом із певними НПЗЗ. Цей ефект також не можна виключати при поєднанні циклоспорину та ібупрофену.

Зидовудин. Підвищений ризик гематологічної токсичності при прийомі НПЗЗ разом із зидовудином. Є дані про підвищений ризик гемартрозів та гематом у ВІЛ ( ) гемофіліків,

які одночасно застосовують зидовудин та ібупрофен. Рекомендується аналіз крові через

1-2 тижні після початку спільного застосування.

Сульфонілсечовина. Клінічні дослідження продемонстрували взаємодію між НПЗЗ та сульфонілсечовинами. Хоча інформація про взаємодію між ібупрофеном та сульфонілсечовинами відсутня, з профілактичною метою рекомендується перевіряти рівень глюкози в плазмі крові при їх одночасному застосуванні.

Хінолонові антибіотики. Дані на тваринах вказують на те, що НПЗЗ можуть збільшити ризик судом, пов'язаних із хінолоновими антибіотиками. У пацієнтів, які приймають НПЗЗ та хінолони, може бути підвищений ризик розвитку судом.

Міфепристон. НПЗЗ не слід вводити протягом 8-12 днів після введення міфепристону, оскільки ефект цього лікарського засобу може бути зменшений.

Баклофен. Ібупрофен може посилювати токсичність баклофену шляхом можливого накопичення через ниркову недостатність, спричинену ібупрофеном.

Пентоксифілін. У пацієнтів, які застосовують ібупрофен у поєднанні з пентоксифіліном, можливе збільшення ризику кровотечі, тому рекомендується контролювати час кровотечі. *Такролімус.* Одночасний прийом з ібупрофеном може збільшити ризик нефротоксичності. *Аміноглікозиди.* НПЗЗ можуть посилювати нефротоксичність аміноглікозидів, навіть більше, якщо аміноглікозиди вводили у великих дозах протягом тривалого періоду часу. *Алкоголь.* Слід уникати застосування ібупрофену особам з хронічним вживанням алкоголю через підвищений ризик виникнення побічних ефектів з боку ШКТ, включаючи кровотечі. *Екстракти трав.* Гінкго білоба може посилити ризик кровотечі при одночасному застосуванні з даним лікарським засобом.

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.
Дихальні: бронхоспазм може виникнути у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму, алергічні захворювання або мають ці захворювання в анамнезі.

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.

Інші НПЗЗ. Одночасне застосування ібупрофену з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, підвищує ризик розвитку побічних реакцій, тому його слід

уникати.

Системний червоний вовчак і змішані захворювання сполучної тканини. З обережністю слід застосовувати ібупрофен при проявах системного червоного вовчака та змішаних захворюваннях сполучної тканини через підвищений ризик виникнення асептичного менінгіту.

Порушення функції нирок та печінки. Ібупрофен з обережністю слід застосовувати пацієнтам із захворюваннями нирок або печінки в анамнезі, особливо під час одночасного лікування діуретиками, оскільки пригнічення простагландинів може спричинити затримку рідини та порушення функції нирок. У разі введення цим пацієнтам лікарського засобу дозу ібупрофену слід дотримувати якомога нижчою, 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 спричиняти незначне тимчасове збільшення деяких параметрів функції печінки, а також значне підвищення рівня трансаміназ. У разі значного підвищення цих показників лікування слід припинити. *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 починати 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. *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. *Шлунково-кишковий тракт.* НПЗЗ слід з обережністю застосовувати пацієнтам із хронічними запальними захворюваннями кишечнику (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 починати лікування з мінімальних доз. Слід дотримуватись обережності при лікуванні пацієнтів, які отримують супутні препарати, 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.

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. *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.

Офтальмологічні ефекти. На сьогоднішній день отримані повідомлення про затуманення або зниження зору, скотоми та зміни кольорового зору при застосуванні ібупрофену перорально.

Інші спеціальні попередження та запобіжні заходи при застосуванні. НПЗЗ можуть маскувати ознаки інфекції.

Тривале застосування знеболювальних лікарських засобів може спричинити головний біль, який не можна лікувати збільшеними дозами лікарського засобу.

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 спостерігалося при бактеріальних пневмоніях та бактеріальних ускладненнях вітряної віспи. Коли ібупрофен вводять 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 пацієнтів, які приймають ібупрофен тривалий час, слід контролювати ниркову, печінкову функції, а також гематологічні показники крові.

Повідомлялося про транзиторну гіпоглікемію при застосуванні трометамолу. Під час лікування рекомендується визначати рівень глюкози у плазмі крові пацієнтів. Тривале застосування знеболювальних препаратів може спричинити головний біль, який не можна лікувати збільшеними дозами даного лікарського засобу.

Слід уважно спостерігати за пацієнтом на початку інфузії для своєчасного попередження виникнення анафілактоїдних реакцій та реакцій підвищеної чутливості. При перших ознаках таких симптомів необхідно припинити інфузію та провести відповідне симптоматичне лікування. У виняткових випадках вітряна віспа може спричинити серйозні інфекційні ускладнення шкіри та м’яких тканин. На сьогоднішній день 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).

Необхідна обережність при застосуванні у пацієнтів з певними станами, які можуть погіршитись:

• Пацієнти, які реагують алергічно на інші речовини, оскільки для них також існує підвищений ризик виникнення реакцій підвищеної чутливості при застосуванні цього лікарського засобу.

• Пацієнти, які страждають на сінну гарячку, поліпи в носі або хронічні обструктивні розлади дихання, оскільки для них існує підвищений ризик розвитку алергічної реакції. Вони можуть проявлятися як напади астми (так звана анальгетична астма), набряк Квінке або кропив'янка.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить 13 ммоль (303 мг) натрію на 100 мл розчину. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

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 олігогідрамніоз 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 застосовується жінкою, яка намагається завагітніти, або протягом I і II триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Допологовий моніторинг олігогідрамніозу 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 олігогідрамніоз або звуження артеріальної протоки.

Під час третього триместру вагітності при застосуванні будь-яких інгібіторів синтезу простагландину можливі такі впливи на плід, як серцево-легенева токсичність (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки плода з легеневою гіпертензією) та порушення функції нирок (дивись вище), яке може прогресувати до ниркової недостатності з проявом олігогідрамніону. Ібупрофен протипоказаний у третьому триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання») через можливість пригнічення скорочувальної функції матки, що може призвести до збільшення тривалості пологів із тенденцією до підвищення кровотечі у матері та дитини, навіть при застосуванні низьких доз.

Період годування груддю.

Незначна кількість ібупрофену виявлялась у грудному молоці. На сьогоднішній день не відомо про шкідливі наслідки для немовлят, тому для короткочасного лікування з меншими дозами переривання грудного вигодовування зазвичай не потрібно. Однак рекомендується перервати грудне вигодовування при застосуванні доз, що перевищують 1200 мг на добу, або довших періодів лікування через потенційну здатність пригнічувати синтез простагландинів у новонароджених.

Фертильність.

Лікарські засоби, які інгібують синтез циклооксигенази/простагландинів, можуть спричиняти порушення фертильності у жінок, впливаючи на овуляцію. Це є оборотним після припинення лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

За умови застосування у рекомендованих дозах лікарський засіб не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Пацієнтам, які відчувають запаморочення, сонливість, дезорієнтацію або порушення зору при прийомі НПЗЗ, слід відмовитися від керування автотранспортом та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для того, щоб мінімізувати небажані ефекти, Бупірол 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. Рекомендованою дозою є 400 мг ібупрофену кожні 6-8 годин за необхідності, не перевищувати максимально рекомендовану добову дозу 1200 мг. Лікарський засіб призначається для короткочасного лікування (максимальна тривалість лікування – 3 дні). Пацієнтам рекомендовано перейти на пероральне лікування, як тільки це стане можливо. *Пацієнти літнього віку.* Корекція дози не потрібна. Однак слід вживати запобіжних заходів при лікуванні пацієнтів літнього віку, оскільки вони зазвичай схильні до виникнення побічних реакцій (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»), а також частіше мають ниркову, печінкову та серцево-судинну недостатність, а також застосовують супутні лікарські засоби. Рекомендовано спостерігати за пацієнтами цієї категорії. Лікування слід регулярно переглядати та припиняти, якщо не спостерігається ніякої позитивної динаміки або виникає непереносимість. *Ниркова недостатність.* У пацієнтів з легким або середнім ступенем ниркової недостатності початкову дозу слід зменшувати та підтримувати її якомога нижчою протягом найкоротшого терміну. Бупірол протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Печінкова недостатність. Пацієнтам із печінковою недостатністю легкої або середньої тяжкості лікування слід розпочинати зі зменшених доз, дозу слід тримати якомога нижчою протягом найкоротшого необхідного періоду лікування. Бупірол протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю.

Спосіб введення.

Для внутрішньовенного застосування. Лікарський засіб слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин.

Діти.

Застосування лікарського засобу Бупірол у дітей та підлітків не вивчалось, тому його не слід застосовувати цій категорії пацієнтів. Безпека та ефективність не встановлені.

Передозування.

Період напіввиведення при передозуванні становить 1,5–3 години.

Симптоми. У більшості пацієнтів застосування значної кількості НПЗЗ викликало лише нудоту, блювання, біль в епігастральній ділянці, дуже рідко – діарею. Можуть також виникати шум у вухах, головний біль, запаморочення та шлунково-кишкова кровотеча. При більш тяжкому отруєнні можуть виникати токсичні ураження центральної нервової системи, які проявляються у вигляді сонливості, ністагму, порушення зору, інколи – збудженого стану та дезорієнтації або коми. Інколи у пацієнтів спостерігаються судоми. При тяжкому отруєнні може виникати гіперкаліємія та метаболічний ацидоз, гостра ниркова недостатність, пошкодження печінки, артеріальна гіпотензія, дихальна недостатність та ціаноз. У хворих на бронхіальну астму може спостерігатися загострення перебігу астми.

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.

Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10 000 – < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).
Найчастіше виникають побічні реакції з боку ШКТ, які здебільшого залежать від дози. Можуть виникати пептичні виразки, перфорації ШКТ або кровотечі, іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку. Повідомлялося про нудоту, блювання, діарею, метеоризм, запор, диспепсію, біль у животі, мелену, криваве блювання, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона. Рідше спостерігався гастрит. Дуже рідко повідомляли про тяжкі реакції підвищеної чутливості (включаючи реакції в місці інфузії, анафілактичний шок) та серйозні шкірні побічні реакції, такі як бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), мультиформну еритему та алопецію.

Описано загострення інфекційних запалень (наприклад, розвиток некротизуючого фасциїту), що збігається із застосуванням НПЗЗ. Можливо, це пов’язано з механізмом дії НПЗЗ.

Під час інфекції вітряної віспи можуть спостерігатися фоточутливість, алергічний васкуліт, у виняткових випадках – тяжкі шкірні інфекції та ускладнення м’яких тканин. Повідомлялося про набряки, гіпертензію та серцеву недостатність у зв'язку з лікуванням НПЗЗ.

Клінічні дослідження показують, що застосування ібупрофену, особливо у високій дозі

(2400 мг/добу), може бути пов'язане з невеликим підвищеним ризиком артеріальних тромботичних подій (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту).

MedDRA, Органи та системи	Частота	Побічні реакції
Лабораторні показники, інфекції	*Дуже рідко*	Описано загострення інфекційних запалень (наприклад, розвиток некротизуючого фасциїту), що збігається із застосуванням НПЗЗ. Можливо, це пов'язано з механізмом дії НПЗЗ.
З боку крові та лімфатичної системи	*Дуже рідко*	Порушення кровотворення (анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія та панцитопенія). Першими симптомами є гарячка, біль у горлі, поверхневі рани в роті, грипоподібні явища, носова кровотеча та шкірна кровотеча.
З боку імунної системи	*Нечасто*	Реакції підвищеної чутливості. Висипання на шкірі, свербіж, напади астми.
	Дуже рідко	Системний червоний вовчак (СЧВ), тяжкі реакції підвищеної чутливості, набряк обличчя, набряк язика, набряк гортані зі звуженням дихальних шляхів, утруднене дихання, відчуття серцебиття, гіпотензія та шок.
З боку психіки	*Нечасто*	Тривога, неспокій
	Рідко	Психотичні реакції, нервозність, дратівливість, розгубленість або дезорієнтація, депресія.
З боку нервової системи	*Дуже часто*	Втома, головний біль, запаморочення.
	Нечасто	Безсоння, збудження, дратівливість.
	Дуже рідко	Асептичний менінгіт (ригідність м’язів шиї, головний біль, нудота, блювання, гарячка або сплутаність свідомості).
З боку органів зору	*Нечасто*	Порушення зору.
	Рідко	Оборотна токсична амбліопія.
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	*Часто*	Вертиго.
	Нечасто	Шум у вухах.
	Рідко	Порушення слуху.
З боку серцево-судинної системи	*Дуже рідко*	Відчуття серцебиття, серцева недостатність, інфаркт міокарда. Артеріальна гіпертензія.
	Частота невідома	Синдром Коуніса
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	*Дуже рідко*	Астма, бронхоспазм, задишка, хрипи.

З боку шлунково-кишкового тракту	*Дуже часто*	Печія, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм, діарея, запор та незначні шлунково-кишкові кровотечі, які можуть спричинити анемію у виняткових випадках.
	Часто	Виразки ШКТ, потенційно з кровотечами та перфорацією. Виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона.
	Нечасто	Гастрит.
	Рідко	Стеноз стравоходу, загострення дивертикульозу, неуточнений геморагічний коліт. Якщо трапляються шлунково-кишкові кровотечі, це може спричинити анемію та гематемезис.
	Дуже рідко	Езофагіт, панкреатит, утворення кишкових, діафрагмоподібних стриктур.
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	*Рідко*	Жовтяниця, порушення функції печінки, ураження печінки, особливо при тривалій терапії гострого гепатиту.
	Частота невідома	Печінкова недостатність.
З боку шкіри та підшкірної клітковини	*Часто*	Шкірні висипання.
	Нечасто	Кропив'янка, свербіж, пурпура (включаючи алергічну пурпуру).
	Дуже рідко	Бульозні або везикулярні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит. Реакції світлочутливості та алергічний васкуліт. У виняткових випадках – тяжкі шкірні реакції при вітряній віспі.
	Частота невідома	Індукована лікарськими засобами еозинофілія із системними симптомами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП)
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	*Рідко*	Ригідність м'язів шиї.
З боку нирок та сечовидільної системи	*Нечасто*	Знижена екскреція сечі, набряки, особливо у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або нирковою недостатністю, нефротичним синдромом, інтерстиціальним нефритом, який може супроводжуватися гострою нирковою недостатністю.
	Рідко	Папілярний некроз, особливо при тривалій терапії, підвищена концентрація сечової кислоти в сироватці крові.
Загальні розлади та реакції у місці введення	*Часто*	Біль і відчуття печіння у місці введення.
	Частота невідома	Набряк, гематома або кровотеча у місці введення.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які

підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Досліджень сумісності не проводилось, цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка. По 100 мл у контейнері в захисному пакеті.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АЛТАН ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Полігоно Індастріал де Бернедо, с/н, Бернедо, Алава, 01118, Іспанія.