

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Интрафен-ГЕН, 100 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ибупрофен

Каждый 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 100 мг ибупрофена.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Интрафен-ГЕН показан к применению у взрослых и детей от 6 до 18 лет при нецелесообразности пероральной терапии:

- для симптоматического лечения болевого синдрома легкой и средней интенсивности, а также болевого синдрома средней и высокой интенсивности в качестве дополнения к опиоидным анальгетикам;
- при лихорадочных состояниях в качестве жаропонижающего средства.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Интрафен-ГЕН следует применять в минимальных действующих дозах в течение минимального периода времени. После получения положительных реакций на препарат на начальной стадии лечения, доза и частота применения препарата должны быть скорректированы индивидуально для каждого пациента.

Общая суточная доза не должна превышать 2 400 мг.

Для снижения риска возникновения нежелательных реакций на почки, перед применением Интрафен-ГЕН следует обеспечить пациента достаточным количеством жидкости.

Не следует применять инфузии препарата более 3 дней, при необходимости терапии можно продолжить препаратами НПВП для перорального приема или суппозиториями.

Симптоматическое лечение болевого синдрома легкой и средней интенсивности, а также лечение болевого синдрома средней и высокой интенсивности в качестве дополнения к опиоидным анальгетикам, при нецелесообразности пероральной терапии:

Интрафен-ГЕН вводят внутривенно капельно в дозе 400-800 мг каждые 6 часов по необходимости. Общая суточная доза не должна превышать 2 400 мг.

При лихорадочных состояниях в качестве жаропонижающего средства

Интрафен-ГЕН вводят внутривенно капельно в дозе 400 мг каждые 4-6 часов или в дозе 100-200 мг каждые 4 часа по необходимости. Общая суточная доза не должна превышать 2 400 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким или умеренным снижением функции печени Интрафен-ГЕН необходимо применять в минимальной дозе и в течение минимального периода времени, необходимого для контроля симптомов. Необходимо проводить постоянный мониторинг для оценки функции печени и своевременного выявления развития нежелательных явлений.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким или умеренным снижением функции почек Интрафен-ГЕН необходимо применять в минимальной дозе и в течение минимального периода времени, необходимого для контроля симптомов. Необходимо проводить постоянный мониторинг для оценки функции почек и своевременного выявления развития нежелательных явлений.

Пациенты пожилого возраста

НПВП следует использовать с особой осторожностью у пожилых пациентов в связи с повышенным риском развития нежелательных явлений в том числе желудочно-кишечного кровотечения, изъязвления или перфорации. Следует использовать Интрафен-ГЕН в минимальной эффективной дозе в течение минимального периода времени, необходимого для контроля симптомов.

Дети

В возрасте от 12 до 18 лет (масса тела 40 кг и более):

Интрафен-ГЕН вводят внутривенно капельно в дозе 200 мг – 400 мг в течение 10 минут не более 3 раз в день. Общая суточная доза не должна превышать 1 200 мг.

В возрасте от 10 до 12 лет (масса тела от 30 до 39 кг):

Интрафен-ГЕН вводят внутривенно капельно в дозе 200 мг в течение 10 минут не более 4 раз в день. Общая суточная доза не должна превышать 800 мг.

В возрасте от 6 до 10 лет (масса тела от 20 до 29 кг):

Интрафен-ГЕН вводят внутривенно капельно в дозе 200 мг в течение 10 минут не более 3 раз в день. Общая суточная доза не должна превышать 600 мг.

В возрасте от 0 месяцев до 6 лет:

Интрафен-ГЕН не следует применять у детей в возрасте от 0 месяцев до 6 лет, так как безопасность и эффективность для данной возрастной группы не установлена.

Способ применения

Внутривенно капельно. Продолжительность инфузии должна быть:

- не менее 30 минут для взрослых;
- не менее 10 минут для детей в возрасте от 6 до 18 лет.

Инструкции по приготовлению инфузионного раствора см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ибупрофену или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе);
- эрозивно-язвенные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) или язвенное кровотечение в активной фазе или в анамнезе (два и более подтвержденных эпизода язвенной болезни или язвенного кровотечения);
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит);
- кровотечение или перфорация язвы желудочно-кишечного тракта в анамнезе, спровоцированные применением НПВП;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (класс II–IV по NYHA – классификация Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов);
- декомпенсированная сердечная недостаточность; период до и после проведения аортокоронарного шунтирования;
- ишемическая болезнь сердца;
- тяжелая печеночная недостаточность (10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью) или заболевание печени в активной фазе;
- почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- заболевания периферических артерий и сосудов головного мозга;
- цереброваскулярное или иное кровотечение (в том числе внутричерепное кровоизлияние);
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- беременность в сроке более 20 недель;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 6 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, другие заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе;

- воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) вне обострения;
- хроническая печеночная недостаточность легкой и умеренно выраженной степени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия;
- хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина 30–60 мл/мин);
- хроническая сердечная недостаточность (I функциональный класс по классификации NYHA);
- артериальная гипертензия, значительное снижение объема циркулирующей крови (в том числе после хирургического вмешательства);
- цереброваскулярные заболевания;
- дислипидемия/гиперлипидемия;
- пожилые пациенты старше 65 лет (в т.ч. получающие диуретики, ослабленные пациенты и с низкой массой тела);
- бронхиальная астма;
- одновременный прием глюкокортикостероидов (в том числе преднизолона), антикоагулянтов (в том числе варфарина), антиагрегантов (в том числе ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в т.ч. циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина);
- курение;
- тяжелые соматические заболевания, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка (СКВ) и смешанное заболевание соединительной ткани);
- длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов;
- сахарный диабет;
- нарушение кроветворения;
- наследственное нарушение метаболизма порфирина (включая острую перемежающуюся порфирию);
- алкоголизм;
- сильное обезвоживание (вызванное рвотой, диареей или недостаточным потреблением жидкости).

Риски, связанные с сердечно-сосудистой системой

Применение НПВП связано с повышенным риском тромбоза (тромбообразование), инфаркта и инсульта. У людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или у людей, имеющих предрасположенность к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, риск развития данных заболеваний может быть высок. Препарат не может быть использован как обезболивающее средство в период подготовки к операции аортокоронарного шунтирования (операция по устранению блоков в артериях сердца).

Тромбоз сердечно-сосудистой системы

Клинические исследования различных селективных ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП, проводившихся в течение трех лет, показали увеличение риска тромбоза сердечно-сосудистой системы, инфаркта миокарда и инсульта. Прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП может иметь одинаковые риски.

Наибольшему риску подвергаются пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или люди с фактором риска возникновения ССЗ.

Для снижения риска нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы следует применять минимальную эффективную дозу препарата Интрафен-ГЕН на протяжении минимального необходимого промежутка времени. Лечащий врач и пациенты должны быть готовы к проявлению подобных нежелательных реакций, даже в том случае, если ранее не наблюдались симптомы ССЗ. Пациенты должны быть проинформированы о мерах в случае проявления серьезных признаков и/или симптомов ССЗ.

Два объемных клинических исследования селективных ингибиторов ЦОГ-2 и НПВП, которые применялись при лечении периоперационных болей после проведения аортокоронарного шунтирования в период первых 10-14 дней, выявили развитие риска инфаркта миокарда и инсульта.

Не выявлено достаточных доказательств о снижении риска тромбоза сердечно-сосудистой системы при применении НПВП вместе с ацетилсалициловой кислотой. Одновременное применение ацетилсалициловой кислоты с НПВП увеличивает риск развития желудочно-кишечных заболеваний.

Пациенты с артериальной гипертонией

Прием НПВП, в том числе и ибупрофена приводит к появлению гипертонии или к развитию существующей гипертонии. В обоих случаях это может влиять на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с гипертонией НПВП следует применять осторожно, в том числе и ибупрофен.

Необходимо измерять уровень артериального давления в начале периода применения НПВП и регулярно измерять в течение всего периода применения.

В связи с применением НПВП у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, тиазиды или петлевые диуретики, может развиваться недостаточная реакция на их лечение.

Сердечная недостаточность и отечность

У некоторых пациентов, принимающих НПВП, выявлена задержка жидкости в организме и отечность. Пациентам с задержкой жидкости в организме и с сердечной недостаточностью, препарат следует применять с осторожностью.

Риски, связанные с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ)

При заболеваниях пищеварительной системы прием НПВП может послужить причиной кровотечений, образования рубцов, желудочно-кишечных перфораций. Данные нежелательные реакции могут появиться в любое время как с проявлением, так и без проявления предупреждающих симптомов. У пожилых людей с заболеваниями ЖКТ риск развития нежелательных реакций более высок.

Воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) с риском образования язвы, кровотечений и перфораций

НПВП, в том числе ибупрофен, могут вызвать нежелательные реакции, связанные с желудочно-кишечным трактом: воспаление желудка, воспаление тонкого и толстого кишечника, фатальное кровотечение, образование язвы и перфораций. Данные серьезные нежелательные реакции могут развиваться у пациентов, принимающих НПВП, в любое время, с проявлением или без проявления симптомов. Лишь у одного пациента из пяти,

принимающего НПВП, проявляются симптомы нежелательных реакций, связанных с ЖКТ.

Язва желудка, кровотечения или перфорации, являющиеся последствиями применения НПВП, проявляются у 1 % пациентов, принимающих НПВП продолжительностью 3-6 месяцев, и у 2 – 4 % пациентов, принимающих НПВП продолжительностью до года. Данный показатель увеличивается в зависимости от продолжительности приема НПВП, в зависимости от периода лечения увеличивается риск развития желудочно-кишечных заболеваний. Тем не менее подобный риск существует и при кратковременном лечении. Следует с осторожностью назначать НПВП, в том числе ибупрофен, пациентам, имевшим язву желудка или желудочно-кишечные кровотечения. У пациентов, имевших язвенную болезнь и/или желудочно-кишечные кровотечения, принимающих НПВП, риск развития желудочно-кишечных кровотечений повышается в 10 раз, чем у пациентов, не имевших данные болезни.

Другие факторы, влияющие на развитие риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимающих НПВП: одновременный оральный прием кортикостероидов или антикоагулянтов, длительный период лечения НПВП, курение, употребление алкоголя, пожилой возраст.

Следует осторожно назначать НПВП пожилым пациентам, нуждающимся в особом уходе ввиду того, что внезапные фатальные желудочно-кишечные кровотечения часто проявляются именно у этой категории пациентов.

Для снижения риска появления нежелательных реакций, связанных с желудочно-кишечным трактом, следует как можно раньше снизить дозу НПВП до минимальной эффективной. В период приема НПВП пациентами, врачи должны быть всегда готовы немедленно начать лечение при любом подозрении на возникновение признака или симптома язвы желудка или желудочно-кишечных кровотечений. Можно рассматривать прекращение лечения НПВП для устранения острых нежелательных реакций, связанных с ЖКТ. У пациентов с высоким риском возникновения данных нежелательных реакций от приема НПВП, должно быть рассмотрено альтернативное лечение.

Одновременное применение ацетилсалициловой кислоты и НПВП повышает риск возникновения нежелательных реакций, связанных желудочно-кишечным трактом. Требуется тщательный сбор анамнеза о заболеваниях со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно у пожилых пациентов с целью выявления потенциальной группы риска развития нежелательных явлений (в т.ч. желудочно-кишечного кровотечения). В случае развития желудочно-кишечного кровотечения и образования язвы у пациентов, принимающих ибупрофен, следует отменить лечение. У пожилых пациентов при приеме НПВП наиболее часто встречаются нежелательные реакции, связанные с ЖКТ (особенно фатальные желудочно-кишечные кровотечения и перфорации желудка).

Серьезные кожные реакции

НПВП, в том числе ибупрофен, способны привести к серьезным кожным реакциям с опасностью летального исхода, таким как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Данные нежелательные реакции могут проявиться без каких-либо предупредительных симптомов. Пациенты должны быть проинформированы, что в случае проявления таких признаков и симптомов как кожная сыпь или другого свидетельства повышенной чувствительности кожи к препарату, следует отменить лечение препаратом.

Пациенты с бронхиальной астмой

Пациенты с бронхиальной астмой могут проявить чувствительность к ацетилсалициловой кислоте. Применение ацетилсалициловой кислоты у пациентов с астмой, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте, может привести к бронхоспазмам с опасностью летального исхода. Из-за данной реакции, вытекающей из приема НПВП и ацетилсалициловой кислоты, препарат противопоказан пациентам, проявляющим чувствительность к ацетилсалициловой кислоте.

Офтальмологические явления

При оральном применении ибупрофена у пациентов наблюдалась неотчетливая или сниженная видимость, частичная потеря зрения (скотома), изменение цветовосприятия. В случае развития таких осложнений ибупрофен необходимо отменить и порекомендовать пациенту пройти офтальмологическое обследование, включающее тест на центральную видимость и цветовосприятие.

Печеночная недостаточность

У 15 % пациентов, принимающих НПВП, в том числе ибупрофен, при проведении одного и более тестов, отмечается увеличение печени. Данное явление может прогрессировать при продолжении лечения, остаться неизменным или носить временный характер. Приблизительно 1% клинических исследований НПВП показали повышение уровня АЛТ и АСТ (в три и более раз, чем обычный верхний предел). Дополнительно отмечались гепатит, фульминантный гепатит, фиброз печени, печеночная недостаточность, редко с летальным исходом. В период лечения ибупрофеном, в случае проявления признаков и/или симптомов нарушения печеночных функций или тесты показали нарушения работы печени, следует провести оценку развития других патологических влияний на печень. В случае проявления клинических признаков и симптомов или системных признаков (эозинофилия, сыпь), сигнализирующих о развитии печеночных заболеваний, лечение ибупрофеном должно быть отменено.

Почечная недостаточность

Лечение ибупрофеном пациентов, страдающих обезвоживанием и пациентов с почечной недостаточностью требует особой осторожности. Длительное применение НПВП может вызвать папиллярный некроз и другие заболевания почек. У пациентов, принимающих НПВП, наблюдались нефротоксические реакции и ухудшение почечной перфузии, обусловленной подавлением синтеза простагландина в почках. У таких пациентов применение НПВП приводит к снижению выработки простагландина, снижению почечного кровотока, тем самым приводя к вторичной почечной недостаточности; риск данных реакций повышается у пациентов с нарушением функции почек, с сердечной недостаточностью, с патологиями печени, у пациентов, принимающих диуретики и ингибиторы АПФ, и у пожилых пациентов. С прекращением лечения НПВП состояние почек пациентов обычно возвращается к до лечебному.

Прогрессирующая почечная недостаточность

Нет данных относительно применения ибупрофена пациентами с прогрессирующей почечной недостаточностью. Поэтому препарат не рекомендуется применять у пациентов

с прогрессирующей почечной недостаточностью. При необходимости применения препарата у пациентов с острой почечной недостаточностью следует проводить пристальное наблюдение за функциями почек пациента.

Асептический менингит

У пациентов, принимавших ибупрофен орально, были случаи возникновения асептического менингита, сопровождавшегося лихорадкой и комой. Данное явление хотя и наблюдалось чаще у пациентов с болезнями соединительной ткани, связанных с системной эритематозной волчанкой, но были описаны случаи развития и у пациентов, не имеющих хронических заболеваний.

В случае развития признаков и симптомов менингита у пациентов, принимающих ибупрофен, следует оценить взаимосвязь между данными признаками и симптомами и лечением ибупрофеном.

Риск развития анемии и гемолиза

Перед применением препарат нужно развести с 5 % раствором глюкозы или 0,9 % раствором натрия хлорида. Инфузия неразбавленного препарата Интрафен-ГЕН может вызвать гемолиз.

У пациентов, применяющих НПВП, в том числе ибупрофен, может развиваться анемия. Данное состояние может быть вызвано задержкой жидкости в организме, скрытыми и явными желудочно-кишечными кровотечениями, или может быть связано с эритропозом. В случае появления признаков и симптомов анемии или потери крови у пациентов, длительное время принимающих НПВП, в том числе ибупрофен, следует проверить их уровень гемоглобина или гематокрита.

НПВП ингибируют агрегацию тромбоцитов и увеличивали время коагуляции крови у некоторых пациентов. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, их воздействие на функции тромбоцитов выражено меньше, более краткосрочно и обратимо.

Пациенты с нарушениями свертываемости, или принимающие антикоагулянты, должны быть под наблюдением, как и пациенты с негативными изменениями функции тромбоцитов.

Маскировка симптомов воспаления и лихорадки

Применение ибупрофена может маскировать и усложнять диагностику симптомов воспаления и выраженности болевого синдрома, что может затруднять постановку диагноза.

Анафилактикоидная реакция

Как и у всех НПВП, у пациентов, не принимавших ибупрофен в прошлом, может появиться анафилактикоидная реакция. Препарат противопоказан пациентам аллергией на «аспириновую триаду».

Обострение аспирин-индуцированного респираторного заболевания

После применения ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, у пациентов с аллергией на данные препараты типично проявляются ринит, назальные полипы, приступы астмы с тяжелыми бронхоспазмами.

При использовании ибупрофена у пациентов с существовавшей ранее астмой

(без известной чувствительности к аспирину) следует проводить наблюдение за ними на предмет появления признаков и симптомов астмы.

Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)

Сообщалось о случаях DRESS-синдрома у пациентов, принимающих НПВП, такие как ибупрофен. Некоторые из них были фатальными или опасными для жизни.

DRESS-синдром как правило проявляется лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией и/или отеком лица. Другие клинические проявления могут включать: гепатит, нефрит, гематологические нарушения, миокардит или миозит. Иногда симптомы могут напоминать острую вирусную инфекцию. Часто присутствует эозинофилия. Могут быть вовлечены другие органы.

Ранние проявления гиперчувствительности, такие как лихорадка или лимфаденопатия, могут присутствовать, даже если сыпь не выражена. Если такие признаки или симптомы присутствуют, следует прекратить применение ибупрофена и немедленно обследовать пациента.

Наблюдение врача и лабораторный мониторинг

Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов в связи с опасностью развития серьезных желудочно-кишечных язв и кровотечений без проявлений признаков и симптомов. У пациентов, длительный период времени принимающих НПВП, следует периодически делать полный и биохимический анализ крови.

Поскольку серьезные желудочно-кишечные кровотечения, гепатотоксичность и повреждение почек могут возникать безстораживающих симптомов или признаков, рекомендуется осуществлять периодическое наблюдение за пациентами, получающими длительное лечение НПВП, с помощью клинического и биохимического анализов крови.

В случае, если клинические признаки и симптомы свидетельствуют о развитии заболеваний печени и почек, проявились системные признаки (эозинофилия, сыпь) или тесты показали нарушения в работе печени с ухудшениями, то следует отменить прием препарата.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следует избегать одновременного применения ибупрофена со следующими лекарственными препаратами:

- **Ацетилсалициловая кислота:** совместное применение может повысить риск возникновения нежелательных реакций (за исключением низких доз ацетилсалициловой кислоты (не более 75 мг в сутки), назначенных врачом). При одновременном применении ибупрофен снижает противовоспалительное и антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты (возможно повышение частоты развития острой коронарной недостаточности у пациентов, получающих в качестве антиагрегантного средства малые дозы ацетилсалициловой кислоты, после начала приема ибупрофена).
- **Другие НПВП,** в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2: следует избегать одновременного применения двух и более НПВП из-за возможного увеличения риска возникновения нежелательных реакций.

С осторожностью применять одновременно со следующими лекарственными препаратами:

- **Антикоагулянты и тромболитические препараты:** НПВП могут усиливать эффект антикоагулянтов, в частности, варфарина и тромболитических препаратов.
- **Антигипертонические (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, диуретики и препараты, применяющиеся при легочной гипертензии (антагонисты рецепторов эндотелия, бозентан)):** НПВП могут снизить противогипертонический эффект. В связи с этим, пациентам с почечной недостаточностью, в том числе пожилым пациентам, эти комбинации препаратов следует применять с осторожностью. В начале лечения сочетаниями данных препаратов и в течение лечения следует периодически проверять функции почек пациентов, а также следует следить, чтобы пациенты употребляли достаточное количество жидкости.
- **Диуретики (тиазиды, петлевые диуретики, аналогичные тиазидам диуретики):** повышают риск развития нефротоксичности НПВП. Клинические исследования и постмаркетинговые испытания показали, что ибупрофен снижает у некоторых пациентов натрийуретическое действие фуросемидина и тиазидов. Данная реакция связана с подавлением синтеза простагландина в почках. Поэтому, в период лечения НПВП, пациенты с почечной недостаточностью должны находиться под пристальным наблюдением. Кроме того, снижается антигипертоническое действие тиазидов.
- **Глюкокортикостероиды:** повышается риск образования язв ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения.
- **Антиагреганты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина:** повышается риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения.
- **Сердечные гликозиды:** одновременное назначение НПВП и сердечных гликозидов может привести к усугублению сердечной недостаточности, снижению скорости клубочковой фильтрации и увеличению концентрации сердечных гликозидов в плазме крови.
- **Препараты лития:** возможно увеличение концентрации лития в плазме крови на фоне применения НПВП.
- **Метотрексат:** возможно увеличение концентрации метотрексата в плазме крови на фоне применения НПВП.
- **Циклоспорин:** увеличение риска нефротоксичности при одновременном назначении НПВП и циклоспорина.
- **Мифепристон:** прием НПВП следует начать не ранее, чем через 8-12 дней после приема мифепристона, поскольку НПВП могут снижать эффективность мифепристона.
- **Такролимус:** при одновременном назначении НПВП и такролимуса возможно увеличение риска нефротоксичности.
- **Зидовудин:** одновременное применение НПВП и зидовудина может привести к повышению гематотоксичности. Имеются данные о повышенном риске возникновения гемартроза и гематом у ВИЧ-положительных пациентов с гемофилией, получавших совместное лечение зидовудином и ибупрофеном.
- **Антибиотики хинолонового ряда:** у пациентов, получающих совместное лечение НПВП и антибиотиками хинолонового ряда, возможно увеличение риска возникновения судорог.

- **Блокаторы H₂-рецепторов** исследования на добровольцах показали, что одновременное применение ибупрофена и циметидина или ранитидина не влияет на концентрацию ибупрофена в сыворотке крови.
- **Пеметрексед.** Одновременное применение ибупрофена с пеметрекседом может увеличить риск миелосупрессии, связанной с пеметрекседом, а также почечной токсичности и токсичности для желудочно-кишечного тракта. При одновременном применении у пациентов с почечной недостаточностью (у которых клиренс креатинина колеблется от 45 до 79 мл/мин) следует осуществлять контроль за возможным возникновением миелосупрессии, почечной токсичности и токсичности для желудочно-кишечного тракта.
- **Алкоголь:** следует избегать употребление алкоголя во время лечения ибупрофеном в связи с риском развития нежелательных реакций, связанных с желудочно-кишечным трактом, таких как желудочно-кишечное кровотечение.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Рекомендуется избегать применения Интрафен-ГЕН женщинам с 20-й недели беременности и более в связи с возможным развитием маловодия у женщин и/или патологии почек у новорожденных (неонатальная почечная дисфункция).

Лактация

Применение Интрафен-ГЕН в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата у кормящей женщины необходимо отказаться от грудного вскармливания в период лечения.

Фертильность

Имеются данные о том, что, ингибиторы циклооксигеназы могут вызывать обратимое снижение женской фертильности за счет влияния на овуляцию. Вследствие ингибирования синтеза простагландинов может нарушаться опосредованный простагландинами разрыв фолликулов (необходимый для овуляции), а также может возникать обратимая задержка овуляции.

Женщинам, которые испытывают трудности с зачатием или которые проходят обследование по поводу бесплодия, не следует назначать НПВП, включая Интрафен-ГЕН.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат может вызвать такие нежелательные реакции как оцепенение, сонливость, усталость и нарушение зрения. В случае наблюдения данных признаков, пациента следует предупредить о необходимости воздержаться от управления транспортным средством и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	очень редко	• нарушения кроветворения (анемия, лейкопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз)*
Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто	• неспецифические аллергические реакции и анафилактические реакции, реакции со стороны дыхательных путей (бронхиальная астма, в том числе ее обострение, бронхоспазм, одышка, диспноэ), кожные реакции (зуд, крапивница, пурпура), аллергический ринит, эозинофилия.
	очень редко	• тяжелые реакции гиперчувствительности (отек лица, языка и гортани, одышка, тахикардия, артериальная гипотензия (отек Квинке или ангионевротический отек)
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	• головная боль
	очень редко	• асептический менингит
Нарушения со стороны сердца	частота неизвестна	• сердечная недостаточность, • периферические отеки, • при длительном применении повышен риск тромботических осложнений (например, инфаркт миокарда), повышение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	частота неизвестна	• бронхиальная астма, • бронхоспазм, • одышка
Желудочно-кишечные нарушения	нечасто	• боль в животе, • тошнота, • диспепсия (в том числе изжога, вздутие живота)
	редко	• диарея, • метеоризм, • запор, • рвота

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	очень редко	• пептическая язва, • перфорация или желудочно-кишечное кровотечение, • мелена, • кровавая рвота, в некоторых случаях с летальным исходом, особенно у пациентов пожилого возраста, • язвенный стоматит, • гастрит
	частота неизвестна	• обострение колита и болезни Крона
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	очень редко	• нарушения функции печени, • повышение активности «печеночных» трансаминаз, • гепатит, • желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	очень редко	• Синдром Коуниса и тяжелые кожные реакции, такие как эритема мультиформная, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативные и буллезные дерматозы, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
	частота неизвестна	• DRESS-синдром и острый генерализованный экзантематозный пустулез
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	очень редко	• острая почечная недостаточность (компенсированная и декомпенсированная) особенно при длительном применении, в сочетании с повышением концентрации мочевины в плазме крови и появлением отеков, гематурии и протеинурии, • нефритический синдром, • нефротический синдром, • папиллярный некроз, • интерстициальный нефрит, • цистит
Лабораторные и инструментальные данные	частота неизвестна	• снижение гематокрита или гемоглобина, • увеличение времени кровотечения, • снижение концентрации глюкозы в плазме крови, • снижение клиренса креатинина (повышение плазменной концентрации креатинина), • повышение уровня АЛТ и АСТ

* Первыми симптомами таких нарушений являются лихорадка, боль в горле, поверхностные язвы в полости рта, гриппоподобные симптомы, выраженная слабость,

кровотечения из носа и подкожные кровоизлияния, кровотечения и кровоподтеки неизвестной этиологии

Описание отдельных нежелательных реакций

Данные, полученные в клиническом исследовании при применении у пациентов с послеоперационным болевым синдромом, приведены в следующих таблицах:

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у >3 % пациентов, получавших ибупрофен для внутривенного введения после операции в исследованиях лечения болевого синдрома*

Описание нежелательного явления	Ибупрофен для внутривенного введения		Плацебо (кол-во=287)
	400 мг (кол-во=134)	800 мг (кол-во=304)	
Тошнота	77 (57 %)	161 (53 %)	179 (62 %)
Рвота	30 (22 %)	46 (15 %)	50 (17 %)
Вздутие живота/метеоризм	10 (7 %)	49 (16 %)	44 (15 %)
Головная боль	12 (9 %)	35 (12 %)	31 (11 %)
Кровотечение	13 (10 %)	13 (4 %)	16 (6 %)
Головокружение	8 (6 %)	13 (4 %)	5 (2 %)
Периферические отеки	1 (<1 %)	9 (3 %)	4 (1 %)
Задержка мочи	7 (5 %)	10 (3 %)	10 (3 %)
Анемия	5 (4 %)	7 (2 %)	6 (2 %)
Снижение уровня гемоглобина	4 (3 %)	6 (2 %)	3 (1 %)
Диспепсия	6 (4 %)	4 (1 %)	2 (<1 %)
Внутреннее кровотечение	4 (3 %)	4 (1 %)	4 (1 %)
Дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта	4 (3 %)	2 (<1 %)	0
Кашель	4 (3 %)	2 (<1 %)	1 (<1 %)
Гипокалиемия	5 (4 %)	3 (<1 %)	8 (3 %)

* Все пациенты во время этих исследований одновременно получали морфин.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у >3 % пациентов, получавших ибупрофен для внутривенного введения в качестве жаропонижающего средства в исследованиях лечения лихорадочных состояний любой этиологии

Описание нежелательного явления	Ибупрофен для внутривенного введения			Плацебо (кол-во=28)
	100 мг (кол-во=30)	200 мг (кол-во=30)	400 мг (кол-во=31)	
Анемия	5 (17 %)	6 (20 %)	11 (36 %)	4 (14 %)
Эозинофилия	7 (23 %)	7 (23 %)	8 (26 %)	7 (25 %)
Гипокалемия	4 (13 %)	4 (13 %)	6 (19 %)	5 (18 %)
Гипопротеинемия	3 (10 %)	0	4 (13 %)	2 (7 %)
Нейтропения	2 (7 %)	2 (7 %)	4 (13 %)	2 (7 %)

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у >3 % пациентов, получавших ибупрофен для внутривенного введения в качестве жаропонижающего средства в исследованиях лечения лихорадочных состояний любой этиологии				
Гиперурикемия	0	0	3 (10 %)	0
Гипернатриемия	2 (7 %)	0	3 (10 %)	0
Гипертензия	0	0	3 (10 %)	0
Гипоальбуминемия	3 (10 %)	1 (3 %)	3 (10 %)	1 (4 %)
Гипотензия	0	2 (7 %)	3 (10 %)	1 (4 %)
Диарея	3 (10 %)	3 (10 %)	2 (7 %)	2 (7 %)
Бактериальная пневмония	3 (10 %)	1 (3 %)	2 (7 %)	0
Повышение уровня ЛДГ в крови	3 (10 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	1 (4 %)
Тромбоцитемия	3 (10 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	0
Бактериемия	4 (13 %)	0	0	0

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

У большинства пациентов, получивших клинически значимые дозы НПВП, симптомы передозировки ограничиваются тошнотой, рвотой, болями в эпигастрии или, реже, диареей.

Возможно возникновение таких симптомов, как шум в ушах, головная боль и желудочно-кишечное кровотечение. В более тяжелых случаях наблюдаются проявления со стороны центральной нервной системы, в частности сонливость, изредка возбуждение, а также дезориентация или кома. В редких случаях возникают судороги. В случаях тяжелого отравления может развиваться метаболический ацидоз и увеличение протромбинового времени, что, вероятно, связано с взаимодействиями ибупрофена и циркулирующих факторов свертывания крови. Могут возникать острая почечная недостаточность, повреждение ткани печени, снижение артериального давления, угнетение дыхания и цианоз. У пациентов с бронхиальной астмой возможно обострение этого заболевания.

Лечение

Специфического антидота нет. Симптоматическая терапия, с обязательным обеспечением проходимости дыхательных путей, мониторингом ЭКГ и основных показателей жизнедеятельности вплоть до нормализации состояния пациента. Рекомендуется щелочное питье с целью выведения кислого производного ибупрофена почками. Частые или продолжительные судороги следует купировать внутривенным введением диазепама или лоразепама. При ухудшении бронхиальной астмы рекомендуется применение бронходилататоров.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительные и противоревматические препараты; нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; производные пропионовой кислоты.

Код АТХ: M01AE01

Механизм действия (если известен)

Механизм действия ибупрофена обусловлен неизбирательным ингибированием ферментов – циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), приводящих к ингибированию синтеза простагландинов – медиаторов боли, воспаления и гипертермической реакции.

Фармакодинамические эффекты

Ибупрофен – нестероидный противовоспалительный препарат оказывает анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее действие.

5.2. Фармакокинетические свойства

Таблица. Данные о фармакокинетических параметрах ибупрофена

	Средний показатель коэффициента вариации 400 мг* препарата (CV), %	Средний показатель коэффициента вариации 800 мг* препарата (CV), %
AUC (площадь под кривой), мкг/ч/мл	109,3 (26,4)	192,8 (18,5)

	Средний показатель коэффициента вариации 400 мг* препарата (CV), %	Средний показатель коэффициента вариации 800 мг* препарата (CV), %
C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови), мкг/мл	39,2 (15,5)	72,6 (13,2)
K_{el} (константа скорости элиминации), л/ч	0,32 (17,9)	0,29 (12,8)
T_{1/2} (период полувыведения), ч	2,22 (20,1)	2,44 (12,9)

* время инфузии 30 минут.

Абсорбция

При введении внутривенно, препарат сразу попадает в кровь.

Распределение

Также, как и большинство НПВП, ибупрофен обратимо связывается с белками плазмы (20 мкг/мл > до 99 %). Связывание с белками насыщенное, и в концентрациях 20 мкг/мл связывание осуществляется нелинейно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Аргинин.

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

После вскрытия препарат следует использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4 или 8 мл препарата помещают во флакон из бесцветного прозрачного стекла первого гидролитического класса, закупоренный серой лиофильной хлорбутиловой пробкой и герметичным алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «флип-офф».

На флакон наклеивают этикетку.

По 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению (листом-вкладышем) помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

После вскрытия препарат следует использовать немедленно, разведя его 5 % раствором глюкозы или 0,9 % раствором натрия хлорида.

Приготовление инфузионного раствора

Содержимое флакона Интрафен-ГЕН растворяют в достаточном объеме следующих растворов: 0,9 % натрия хлорида, 5 % глюкозы или в растворе Рингера до достижения концентрации готового раствора не более 4 мг/мл.

Минимальный объем используемого раствора:

Для флакона 4 мл (400 мг/4 мл) - 100 мл раствора.

Для флакона 8 мл (800 мг/8 мл) - 200 мл раствора.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Турция

АО Ген Илач ве Саглык Урунлери Сан. Ве Тидж. А. Ш.

Адрес: Мустафа Кемаль Махаллеси, 2119-я улица №3, Балгат, Чанкая, Анкара, Турция

Телефон: + 90 312 945 14 36

Факс: + 90 312 945 14 36

E-mail: info@genilac.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское представительство Акционерного Общества Ген Илач ве Саглык Юрюнлери Санайи Ве Тиджарет Аноним Ширкети

Адрес: 121170, г. Москва, ул. Неверовского, д. 9, 4 этаж, помещение I, комната № 24, офис № 414а

Телефон: +7 (495) 929-70-88

E-mail: genilachmoscow@gmail.com

Республика Казахстан

Представительство АО «Ген Илач ве Саглык Урунлери Санайи ве Тиджарет» в Республике Казахстан

Адрес: г. Алматы 050042, ул. Жандосова 98, БЦ Навои Тауэрс, офис 401

Телефон: 8 (727) 3911097, 8 (727) 2434777

Телефон/факс: 8 (727) 3911097 (внут. 101)

e-mail: infokz@genilac.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005197)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 15.04.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Интрафен-ГЕН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>