

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ипрафен Ультра, 400 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: ибупрофен + кофеин

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 400 мг ибупрофена и 100 мг кофеина:

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ипрафен Ультра показан к применению у взрослых старше 18 лет для кратковременного лечения умеренной боли, такой как зубная боль, альгодисменорея (болезненные менструации), головная боль, мигрень.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Зависит от характера боли, при умеренной боли рекомендуется однократный прием одной таблетки.

При необходимости прием дозы можно повторить через 6 – 8 часов, не превышая максимальную суточную дозу – 3 таблетки (максимальная суточная доза – ибупрофена 1200 мг и кофеина 300 мг).

Только для кратковременного применения.

При необходимости применения препарата Ипрафен Ультра более 3 дней или в случае ухудшения симптоматики пациенту рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Риск развития нежелательных реакций может быть снижен при применении наименьшей эффективной дозы в течение короткого периода времени, необходимой для устранения симптомов (см. раздел 4.4).

При приеме сразу после еды время наступления клинического эффекта препарата

Ипрафеин Ультра может быть увеличено. В этом случае не следует принимать дозу препарата выше рекомендованной или принимать препарат повторно до истечения рекомендованного интервала (6 – 8 часов) между приемами препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Клинических исследований у пациентов пожилого возраста не проводилось, поэтому специальные рекомендации по дозированию препарата в этой группе пациентов отсутствуют. Поскольку пациенты пожилого возраста подвержены повышенному риску развития нежелательных реакций при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (см. раздел 4.4), рекомендуется с особым вниманием контролировать состояние пациентов данной группы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациенты с легким и умеренным нарушением функции печени в коррекции дозы не нуждаются (информацию относительно пациентов с тяжелым нарушением функции печени см. в разделе 4.3).

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациенты с легким и умеренным нарушением функции почек в коррекции дозы не нуждаются (информацию относительно пациентов с тяжелым нарушением функции почек см. в разделе 4.3).

Дети

Ипрафеин Ультра противопоказан детям и подросткам младше 18 лет.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетку следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

Пациентам с чувствительным желудком рекомендуется принимать препарат во время еды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам (ибупрофен, кофеин) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Реакции гиперчувствительности (например, бронхоспазм, бронхиальная астма, ринит, ангионевротический отек или крапивница), связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе анамнезе;
- Нарушения кроветворения неясной этиологии;

- Эрозивно-язвенные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, язвенный колит), существующая или рецидивирующая пептическая язва, кровотечение в настоящее время или в анамнезе (два или более отдельных эпизода подтвержденной язвы или кровотечения);
- Желудочно-кишечные кровотечения или перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанные с предшествующей терапией НПВП, в анамнезе;
- Кровоизлияние в мозг или другие активные кровотечения;
- Тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатина < 30 мл/мин) или тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association (NYHA)) (см. раздел 4.4);
- Декомпенсированная сердечная недостаточность, период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы;
- Тревожные расстройства (агорафобия, панические расстройства);
- Органические заболевания сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда, атеросклероз);
- Пароксизмальная тахикардия, желудочковая экстрасистолия;
- Артериальная гипертензия;
- Нарушения сна.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Ибупрофен

Риск развития нежелательных реакций может быть снижен при применении наименьшей эффективной дозы в течение короткого периода времени, необходимой для устранения симптомов.

Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с определенными заболеваниями, течение которых может ухудшиться:

- системная красная волчанка и смешанное заболевание соединительной ткани – так как повышается риск развития асептического менингита или гепатита;
- врожденные нарушения порфиринового обмена (например, острая интермиттирующая порфирия);

- наличие в анамнезе однократного эпизода язвенной болезни ЖКТ или желудочно-кишечного кровотечения, а также гастрит, энтерит, колит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- сердечная недостаточность, так как может ухудшаться функция почек;
- нарушение функции почек;
- нарушение функции печени;
- состояния после обширного хирургического вмешательства;
- у пациентов с предрасположенностью к аллергическим реакциям на другие соединения, так как они могут быть также склонны к развитию реакций гиперчувствительности к ибупрофену;
- у пациентов с поллинозом, назальными полипами или хроническими обструктивными респираторными заболеваниями, поскольку такие пациенты подвержены повышенному риску развития аллергических реакций. Они могут проявляться в виде приступа бронхиальной астмы (так называемая «аспириновая астма»), отека Квинке или крапивницы.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Следует избегать одновременного применения препарата Ипрафеин Ультра с другими НПВП, в том числе с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2, так как при этом повышается риск развития нежелательных реакций.

При применении всех НПВП в любой момент в течение их приема были описаны случаи развития желудочно-кишечных (ЖК) кровотечений, образования язв или перфораций, которые могут быть летальными, у пациентов с наличием предупреждающих симптомов или предшествующих желудочно-кишечных осложнений в анамнезе или без них.

В случае развития ЖК кровотечения или образования язв у пациентов, получающих ибупрофен, рекомендуется прекратить прием препарата.

При увеличении доз НПВП повышается риск развития ЖК кровотечений, образования язв или перфораций у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, особенно осложненной кровотечением или перфорацией, а также у пациентов пожилого возраста. Лечение этих пациентов необходимо начинать с наименьших возможных доз. Для данных пациентов, а также пациентов, которым необходима сопутствующая терапия ацетилсалициловой кислотой в низких дозах или другими препаратами, при применении которых увеличивается риск поражения ЖКТ, следует рассмотреть возможность одновременного назначения гастропротекторов (например, мизопростол или ингибиторов протонной помпы).

При появлении сильной боли в верхних отделах живота, мелены или рвоты с примесью крови прием препарата нужно прекратить и немедленно обратиться к врачу. Пациентов (особенно пожилого возраста), у которых в анамнезе имеются указания на гастроинтестинальную токсичность, следует информировать о необходимости сообщать о любых патологических абдоминальных симптомах (в частности, о симптомах ЖК кровотечения), особенно на начальных этапах терапии.

Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов, которые получают сопутствующую терапию препаратами, способными увеличивать риск образования язв или развития кровотечений, например, пероральными кортикостероидами, антикоагулянтами, такими как варфарин, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или антиагрегантными средствами, такими как ацетилсалициловая кислота.

НПВП следует назначать с осторожностью пациентам с заболеваниями ЖКТ в анамнезе (например, язвенный колит, болезнь Крона), так как их заболевания могут обостриться.

Реакции со стороны кожи

При применении НПВП очень редко отмечались случаи развития тяжелых, иногда фатальных, реакций со стороны кожи, включая буллезный и эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Наиболее высокий риск развития таких реакций отмечался в начале терапии, в большинстве случаев они возникали в первый месяц лечения.

При приеме Ипрафеин Ультра сообщалось о кожной реакции на прием лекарственного препарата, сопровождающейся выраженной эозинофилией и системными симптомами (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)). Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах серьезных кожных проявлений и находиться под тщательным наблюдением.

Прием препарата Ипрафеин Ультра необходимо прекратить при появлении первых симптомов высыпаний на коже, поражений слизистых оболочек или при развитии любых других признаков гиперчувствительности.

Сообщалось о случаях фиксированной лекарственной сыпи (fixed drug eruption (FDE)) при применении ибупрофена.

Ибупрофен не следует повторно назначать пациентам с FDE, вызванной приемом ибупрофена, в анамнезе.

Маскировка симптомов скрытых инфекций

Препарат Ипрафеин Ультра может маскировать симптомы инфекции, что может

привести к отсроченному началу соответствующего лечения и тем самым к ухудшению исхода инфекции. Это наблюдалось при бактериальной внебольничной пневмонии, серьезных инфекциях кожи и мягких тканей и бактериальных осложнениях ветряной оспы. Следует избегать приема препарата Ипрафеин Ультра в случае наличия ветряной оспы.

Рекомендуется осуществлять контроль за течением инфекции при приеме препарата Ипрафеин Ультра при лихорадке или купировании болевого синдрома, связанного с инфекцией. Пациенту следует проконсультироваться с врачом, если симптомы не исчезают или ухудшаются.

Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы и мозгового кровообращения

Следует соблюдать осторожность перед началом лечения пациентов с артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью в анамнезе, поскольку сообщалось, что терапия НПВП может сопровождаться задержкой жидкости, артериальной гипертензией и отеками.

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью (II-III функциональный класс по NYHA), диагностированной ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями ибупрофен следует назначать только после тщательной оценки необходимости такой терапии, при этом следует избегать высоких доз препарата (≥ 2400 мг/сут).

Также тщательная оценка необходимости лечения должна проводиться перед началом длительного применения препарата у пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение), особенно если требуется назначение высоких доз ибупрофена (≥ 2400 мг/сут).

Согласно данным клинических и эпидемиологических исследований применение ибупрофена, особенно при необходимости применения высокой дозы (≥ 2400 мг/сут) и в течение длительного периода времени, может сопровождаться незначительным увеличением риска возникновения артериальных тромбозов (например, инфаркта миокарда или инсульта). В целом, в эпидемиологических исследованиях не было установлено повышения риска артериальных тромбозов при применении ибупрофена в низких дозах (например, ≤ 1200 мг/сут).

Гиперчувствительность

Очень редко наблюдались тяжелые острые реакции гиперчувствительности (например,

анафилактический шок). При развитии первых признаков реакции гиперчувствительности (таких как отек лица, ангионевротический отек, диспноэ, тахикардия, падение артериального давления, анафилактический шок) после приема препарата Ипрафеин Ультра, его применение следует прекратить. Пациенту рекомендуется немедленно обратиться к врачу.

Влияние на лабораторные показатели функции печени, почек и общего анализа крови.

Ибупрофен может временно подавлять функцию тромбоцитов (агрегацию тромбоцитов). Поэтому за пациентами с тромбоцитарными нарушениями следует осуществлять тщательное наблюдение.

При длительной терапии ибупрофеном необходимо регулярно контролировать показатели функции печени, почек и показатели анализа крови. Первыми признаками нарушений гемопоэза могут являться лихорадка, боль в горле, поверхностные повреждения слизистой оболочки ротовой полости, гриппоподобные симптомы, выраженная слабость, носовые кровотечения и кровоизлияния в кожу.

Длительное применение анальгетиков

Длительное применение обезболивающих препаратов любой группы для лечения головной боли может привести к ее усугублению. При развитии такой ситуации или подозрении на нее следует прервать терапию. Развитие головной боли, вызванной чрезмерным использованием лекарственных средств, следует подозревать у пациентов с частыми или ежедневными эпизодами головной боли, возникающими несмотря на регулярный прием обезболивающих препаратов (или вследствие приема).

Одновременный прием с алкоголем

При приеме алкоголя одновременно с НПВП может повышаться риск развития нежелательных реакций, связанных с действующими веществами, особенно реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы.

Особые группы пациентов

У пациентов пожилого возраста выше риск развития нежелательных реакций при приеме НПВП, в особенности, ЖК кровотечения или перфорации, которые могут быть летальными. На начальных этапах лечения у пациентов с сердечной недостаточностью, хроническим нарушением функции печени и почек, пациентов, принимающих диуретики, пациентов с гиповолемией, которая развилась вследствие обширных хирургических вмешательств, и особенно у пожилых пациентов необходимо тщательно контролировать диурез и функцию почек.

Маловодие/неонатальная почечная недостаточность

Использование НПВП, включая Ипрафен Ультра, примерно с 20-й неделе беременности или на более поздних сроках беременности может вызвать нарушение функции почек у плода, приводящее к маловодию и, в некоторых случаях, к почечной недостаточности у новорожденных. Эти неблагоприятные исходы наблюдаются в среднем через несколько дней или недель после начала лечения, хотя в редких случаях сообщалось о маловодии уже через 48 часов после начала приема НПВП.

Маловодие часто, но не всегда, обратимо при прекращении приема препарата. Осложнения длительного маловодия могут включать, например, контрактуры конечностей и задержку созревания легких.

В некоторых пострегистрационных случаях нарушения функции почек у новорожденных требовались инвазивные процедуры, такие как обменное переливание крови или диализ.

Лабораторно-инструментальные исследования

При необходимости определения 17-кетостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования.

Кофеин

При приеме препарата следует избегать избыточного употребления кофеина (кофе, чай, пищевые продукты, другие лекарственные препараты и напитки) (см. раздел 4.9).

Особая осторожность необходима при назначении кофеина пациентам с гипертиреозом (риск развития нежелательных реакций, связанных с кофеином) или аритмиями.

Внезапное прекращение приема может приводить к усилению торможения центральной нервной системы (сонливость, депрессия).

Влияние на центральную нервную систему зависит от типа нервной системы и может проявляться как в возбуждение, так и торможение высшей нервной деятельности.

Не применять перед сном.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следует избегать одновременного применения ибупрофена со следующими лекарственными средствами:

- Ацетилсалициловая кислота: за исключением низких доз ацетилсалициловой кислоты (не более 75 мг сутки), назначенных врачом, поскольку совместное применение может повысить риск возникновения побочных эффектов. При одновременном применении ибупрофен снижает противовоспалительное и антиагрегантное действие

ацетилсалициловой кислоты (возможное повышение частоты развития острой коронарной недостаточности у пациентов, получающих в качестве антиагрегантного средства малые дозы ацетилсалициловой кислоты, после начала приема ибупрофена).

- Другие НПВП, в частности селективные ингибиторы ЦОГ-2 (циклооксигеназы-2): следует избегать одновременного применения двух и более препаратов из группы НПВП из-за возможного риска возникновения нежелательных реакций.

С осторожностью следует применять ибупрофен одновременно со следующими лекарственными средствами:

- Антикоагулянты и тромболитические препараты: НПВП могут усиливать действие антикоагулянтов, в частности варфарина и тромболитических препаратов.
- Антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) и антагонисты ангиотензина II) и диуретики: НПВП могут снижать эффективность препаратов этих групп. У некоторых пациентов с нарушением почечной функции (например, у пациентов с обезвоживанием или пациентов пожилого возраста с нарушением почечной функции) одновременное назначение ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензина II и средств, ингибирующих циклооксигеназу, может привести к ухудшению почечной функции, включая развитие острой почечной недостаточности (обычно обратимой). Эти взаимодействия следует учитывать у пациентов, принимающих коксибы одновременно с ингибиторами АПФ или антагонистов ангиотензина II. В связи с этим совместное применение вышеуказанных средств следует назначать с осторожностью, особенно у пожилых лиц. Необходимо предотвращать обезвоживание у пациентов, а также рассмотреть возможность мониторинга почечной функции после начала такого комбинированного лечения и периодически – в дальнейшем. Диуретики и ингибиторы АПФ могут повышать нефротоксичность НПВП.
- Глюкокортикостероиды: повышенный риск образования язв ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения.
- Антиагреганты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: повышенный риск 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: существуют данные о вероятности увеличения концентрации лития

в плазме крови на фоне применения НПВП.

- Метотрексат: существуют данные о вероятности увеличения концентрации метотрексата в плазме крови на фоне применения НПВП.
- Циклоспорин: увеличение риска нефротоксичности при одновременном назначении НПВП и циклоспорина.
- Мифепристон: прием НПВП следует назначать 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 повышении риска развития гемартрозов и гематом у ВИЧ-положительных пациентов (у пациентов с вирусом иммунодефицита человека) с гемофилией, получающих одновременную терапию зидовудином и ибупрофеном.
- Антибиотики хинолонового ряда: у пациентов, получающих совместное лечение НПВП и антибиотиками хинолонового ряда, возможно увеличение риска возникновения судорог.
- Миелотоксические препараты: усиление гематотоксичности.
- Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота, пликамицин: увеличение частоты развития гипопротромбинемии.
- Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию: снижение выведения и повышения плазменной концентрации ибупрофена.
- Индукторы микросомального окисления (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты): увеличение продукции гидроксилированных активных метаболитов, увеличение риска развития тяжелых интоксикаций.
- Ингибиторы микросомального окисления: снижение риска гепатотоксического действия.
- Пероральные гипогликемические лекарственные средства и инсулин, производные сульфонилмочевины: усиление действия препаратов.
- Антациды и колестирамин: снижение абсорбции.
- Урикозурические препараты: снижение эффективности препаратов.

- Эстрогены, этанол: повышенный риск возникновения побочных эффектов (для дозировки 400 мг).
- Кофеин: усиление анальгезирующего эффекта.

С осторожностью следует применять кофеин одновременно со следующими лекарственными средствами:

- Барбитураты, примидон, противосудорожные лекарственные средства: возможно усиление метаболизма и увеличение клиренса кофеина.
- Циметидины, пероральные контрацептивы, дисульфирамы, ципрофлоксацины, норфлоксацины: снижение метаболизма кофеина в печени (замедление его выведения и увеличение концентрации в крови).
- Кофеин содержащие напитки и другие лекарственные средства, стимулирующие центральную нервную систему: возможна чрезмерная стимуляция центральной нервной системы.
- Мексилетин: снижает выведение кофеина на 50 %.
- Никотин: увеличивает скорость выведения кофеина.
- Ингибиторы моноаминоксидазы, фуразолидон, прокарбазин и селегилин: большие дозы кофеина (более 300 мг/сут) могут вызвать развитие жизнеугрожающих аритмий сердца или выраженного повышения артериального давления.
- Кальций: кофеин снижает всасывание препаратов кальция в желудочно-кишечном тракте.
- Наркотические и снотворные препараты: снижает эффективность.
- Препараты лития: увеличивает выведение почками.
- Сердечные гликозиды: кофеин ускоряет всасывание и усиливает действие сердечных гликозидов, повышает их токсичность.
- Бета-адреноблокаторы: совместное применение может приводить к взаимному подавлению терапевтических эффектов.
- Бета-адреномиметики: дополнительная стимуляция центральной нервной системы и другие аддитивные токсические эффекты.
- Теофиллин: может снижать клиренс теофиллина и, возможно, других ксантинов, увеличивая возможность аддитивных фармакодинамических и токсических эффектов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ибупрофен

Противопоказано применение ибупрофена при беременности на сроке более 20 недель. При применении НПВП у женщин, начиная с 20-й недели беременности, возможно развитие маловодия и/или патологии почек у новорожденных (неонатальная почечная дисфункция). Перед применением препарата до 20-й недели беременности следует проконсультироваться с врачом. Следует избегать применения ибупрофена при беременности в сроке менее 20 недель.

Кофеин

Имеются данные, что длительный прием высоких доз кофеина беременными женщинами может привести к выкидышу или преждевременным родам. В доклинических исследованиях была показана репродуктивная токсичность при применении в очень высоких дозах.

Лактация

Ибупрофен

Имеются данные о том, что ибупрофен в незначительных количествах может проникать в грудное молоко без каких-либо отрицательных последствий для здоровья грудного ребенка, поэтому обычно при кратковременном приеме необходимость в прекращении грудного вскармливания не возникает. При необходимости длительного применения препарата следует обратиться к врачу для решения вопроса о прекращении грудного вскармливания на период применения препарата.

Кофеин

Кофеин проникает в грудное молоко и может влиять на состояние и поведение грудного ребенка. У грудных детей отмечалось развитие раздражительности и нарушения режима сна. У женщин в период грудного вскармливания препарат Ипрафеин Ультра следует применять только в случае явной необходимости.

Фертильность

Информация для женщин, планирующих беременность: ибупрофен подавляет циклооксигеназу и синтез простагландинов, воздействует на овуляцию, нарушая женскую репродуктивную функцию (обратимо после отмены лечения).

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

Пациентам, отмечающим головокружение, сонливость, заторможенность или

нарушения зрения при приеме препарата, следует избегать управления транспортными средствами или механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

В перечень нежелательных реакций включены нежелательные реакции, которые могут возникать при терапии ибупрофеном, кофеином, а также реакции, которые могут развиваться при длительном применении препарата в высоких дозах у пациентов с ревматологическими заболеваниями.

Резюме профиля безопасности

При применении лекарственных препаратов, содержащих ибупрофен, наиболее часто развиваются нежелательные реакции со стороны ЖКТ. У пациентов (особенно пожилого возраста) могут развиваться пептические язвы, перфорации или желудочно-кишечные кровотечения, иногда со смертельным исходом. В частности, риск развития желудочно-кишечных кровотечений зависит от принимаемой дозы и длительности применения препарата.

При применении НПВП отмечались случаи развития отеков, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

Согласно данным клинических и эпидемиологических исследований применение ибупрофена, особенно в высоких дозах (2400 мг/сут) и в течение длительного периода времени, может сопровождаться незначительным увеличением риска развития артериальных тромботических событий (например, инфаркта миокарда или инсульта) (см. раздел 4.4).

В клиническом исследовании, в котором изучалось влияние препарата Ипрафеина Ультра на болевой синдром после удаления нескольких молярных зубов, частота альвеолита составляла 2,8%, а афтозного стоматита - 1,4%.

Следует информировать пациентов о необходимости немедленного прекращения приема препарата Ипрафеин Ультра и обращения к врачу в случае развития серьезных нежелательных реакций на препарат.

Табличное резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом:

- очень часто ($\geq 1/10$),
- часто ($\geq 1/100, < 1/10$),
- нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$),
- редко ($\geq 1/10000, < 1/1000$)

- очень редко (<1/10000);

- частота неизвестна (частоту возникновения нежелательных реакций нельзя определить на основании имеющихся данных):

Табличное резюме нежелательных реакций ибупрофена:

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень редкие	Нарушения кроветворения (анемия, лейкопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз).
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.		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечастые	Реакции гиперчувствительности - 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, отек Квинке, эксфолиативные и буллезные дерматозы, в том числе токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема), аллергический ринит, эозинофилия.
	Очень редкие	Тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе отек лица, языка и гортани, одышка, тахикардия, артериальная гипотензия (анафилаксия, отек Квинке или тяжелый анафилактический шок).
	Частота неизвестна	Синдром лекарственной гиперчувствительности, острый генерализованный экзантематозный пустулез (Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)).
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Нечастые	Головная боль.
	Очень редкие	Асептический менингит (единичные случаи симптомов асептического менингита, таких как ригидность затылочных мышц, головная боль, тошнота, рвота, лихорадка и потеря ориентации, наблюдались при лечении ибупрофеном у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка и смешанное заболевание соединительной ткани)).

<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Частота неизвестна	Сердечная недостаточность, периферические отеки, при длительном применении повышен риск тромботических осложнений (например инфаркт миокарда или инсульт), повышение артериального давления.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Частота неизвестна	Повышение артериального давления.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Частота неизвестна	Бронхиальная астма, бронхоспазм, одышка.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Нечасто	Боль в животе, тошнота, диспепсия (в том числе изжога, вздутие живота).
	Редкие	Диарея, метеоризм, запор, рвота.
	Очень редкие	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.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень редкие	Нарушение функции печени, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит и желтуха.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Очень редкие	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

- Гематокрит или гемоглобин (могут уменьшаться).
- Время кровотечения (может увеличиваться).
- Концентрация глюкозы в плазме крови (может снижаться).
- Клиренс креатинина (может уменьшаться).
- Плазменная концентрация креатинина (может увеличиваться).
- Активность «печеночных» трансаминаз (может повышаться).

Табличное резюме нежелательных реакций кофеина:

Системно-органый класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Частота неизвестна	Психомоторное возбуждение, тревога, тремор, беспокойство, головная боль, головокружение, эпилептические припадки, усиление рефлексов, тахипноэ, бессонница, усиление торможения центральной нервной системы, повышенная утомляемость, сонливость, мышечное напряжение.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Частота неизвестна	Ощущение сердцебиения, тахикардия.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Частота неизвестна	Повышение артериального давления.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Частота неизвестна	Тошнота, рвота, обострение язвенной болезни.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Частота неизвестна	Заложенность носа, привыкание, лекарственная зависимость.

Табличное резюме нежелательных реакций ибупрофена + кофеина*:

Системно-органый класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Психические нарушения</i>	Очень редко	Психические реакции.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Нечасто	Головокружение, бессонница, головная боль.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Нечасто	Ощущение сердцебиения.

*— Нежелательные реакции кофеина на основании опыта применения других комбинированных препаратов, содержащих кофеин.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

109012, г. Москва, Славянская пл., 4, стр.1

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Ибупрофен

У детей симптомы передозировки могут возникать после приема дозы, превышающей 400 мг/кг. У взрослых дозозависимый эффект передозировки может быть менее выраженным. Период полувыведения препарата при передозировке составляет 1,5–3 ч. Симптомы передозировки могут включать тошноту, рвоту, боль в животе или реж, диарею. Также возможно возникновение нистагма, помутнения зрения, шума в ушах, головной боли и желудочно-кишечного кровотечения. При более серьезных отравлениях наблюдаются проявления со стороны центральной нервной системы в виде головокружения, сонливости, иногда возбуждения, тремора, дезориентации, потери сознания или комы. Иногда у пациентов развиваются судороги. В случаях тяжелого отравления может развиваться метаболический ацидоз и увеличение протромбинового времени, острая почечная недостаточность, поражение печени, гипотензия, угнетение дыхания и цианоз. Возможно развитие гипотермии и гиперкалиемии. У пациентов с бронхиальной астмой возможно обострение этого заболевания. Специфический антидот отсутствует.

Кофеин

Симптомы токсичности могут развиваться при приеме высоких доз кофеина (250 мг – 500 мг) и более, если такие дозы поступили в организм в течение короткого промежутка времени.

Ранними симптомами острого отравления кофеином являются тремор и беспокойство. Затем развиваются тошнота, рвота, тахикардия и нарушение сознания. При серьезной интоксикации может возникать делирий, судороги, наджелудочковые и желудочковые тахиаритмии, гипокалиемия и гипергликемия.

Лечение

Лечение симптоматическое и поддерживающее, включая поддержание проходимости дыхательных путей, контроль показателей работы сердца и основных показателей жизнедеятельности до стабилизации состояния. Если пациент принял потенциально токсическую дозу препарата менее 1 часа назад, возможно назначение активированного

угля или промывание желудка.

Если препарат уже абсорбировался, может быть назначено щелочное питье с целью выведения кислого производного ибупрофена почками, форсированный диурез.

Для лечения симптомов со стороны ЦНС и судорог можно применять бензодиазепины; наджелудочковые аритмии можно купировать внутривенным введением бета-адреноблокаторов (например, пропранолола).

Частые или продолжительные судороги следует купировать внутривенным введением диазепама или лоразепама. Суправентрикулярную тахикардию можно купировать бета-адреноблокаторами, такими как пропранолол, вводимыми внутривенно. При усилении симптомов 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: M01AE51

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ибупрофен

Механизм действия ибупрофена, производного пропионовой кислоты из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обусловлен ингибированием синтеза простагландинов – медиаторов боли, воспаления и гипертермической реакции. Незыблительно блокирует циклооксигеназу 1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2), вследствие чего тормозит синтез простагландинов. Оказывает быстрое направленное действие против боли (обезболивающее), жаропонижающее и противовоспалительное действие. Кроме того, ибупрофен обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов.

Кофеин

Кофеин - метилксантин, оказывающий психостимулирующее и аналептическое действие. Конкурентно блокирует центральные и периферические A1 и A2 аденозиновые рецепторы. Тормозит активность фосфодиэстеразы в центральной нервной системе, сердце, гладкой поперечнополосатой мышечной ткани, жировой ткани, способствует накоплению в них циклического аденозинмонофосфата и циклического гуазинмонофосфата (данный эффект наблюдается при применении только высоких доз

кофеина). Стимулирует центры продолговатого мозга (дыхательный и сосудодвигательный), а также центр блуждающего нерва, оказывает прямое возбуждающее влияние на кору головного мозга. В высоких дозах облегчает межнейрональную проводимость в спинном мозге, усиливая рефлекс. Повышая умственную и физическую работоспособность, стимулирует психическую деятельность, двигательную активность, укорачивает время реакции, временно уменьшает утомление и сонливость. В низких дозах преобладает эффект стимуляции, а в больших – эффект угнетения нервной системы.

Учащает и углубляет дыхание, обычно оказывает положительный ино-, хроно-, батмо- и дромотропный эффект (поскольку влияние на сердечно-сосудистую систему складывается из прямого стимулирующего действия на миокард и одновременного возбуждающего влияния на центр блуждающего нерва, результирующий эффект зависит от преобладания того или иного действия).

Стимулирует сосудодвигательный центр и оказывает непосредственное расслабляющее действие на сосудистую стенку, что приводит к расширению сосудов сердца, скелетных мышц и почек, при этом тонус церебральных артерий повышается (вызывает сужение сосудов головного мозга, что сопровождается снижением мозгового кровотока). Артериальное давление изменяется под действием сосудистых и сердечных механизмов влияния кофеина: при нормальном исходном артериальном давлении кофеин не изменяет или несколько повышает его, при артериальной гипотензии повышает его.

Оказывает спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру (в том числе бронходилатирующий эффект), на поперечнополосатую – стимулирующее. Повышает секреторную активность желудка и диурез (снижение реабсорбции натрия и воды в проксимальных и дистальных почечных канальцах, а также расширение сосудов почек и увеличение фильтрации в почечных клубочках).

Снижает агрегацию тромбоцитов и высвобождение гистамина из тучных клеток. Повышает основной обмен: увеличивает гликогенолиз, повышает липолиз.

Фармакодинамические эффекты

Ибупрофен

Ибупрофен уменьшает выраженность болевого синдрома, отека и повышения температуры при воспалении. Кроме того, ибупрофен обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ и коллагеном.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ибупрофен способен конкурентно ингибировать действие низких доз ацетилсалициловой кислоты на

агрегацию тромбоцитов при одновременном применении этих препаратов. В нескольких фармакодинамических исследованиях было показано, что однократный прием 400 мг ибупрофена за 8 часов до или через 30 минут после приема 81 мг ацетилсалициловой кислоты немедленного высвобождения ослаблял влияние ацетилсалициловой кислоты на синтез тромбоксана и агрегацию тромбоцитов. Хотя неясно, возможно ли экстраполировать эти данные на клиническую практику, нельзя исключать вероятность снижения кардиопротективного действия низких доз ацетилсалициловой кислоты при постоянном длительном применении ибупрофена. При эпизодическом приеме ибупрофена клинически значимого эффекта, вероятно, не развивается (см. раздел 4.5).

Кофеин

Кофеин является слабым стимулятором и применяется в качестве дополнения к обезболивающим средствам.

Кофеин обеспечивает более быстрое наступление и увеличение продолжительности обезболивающего действия и/или более выраженное обезболивающее действие при более низких дозах анальгетиков (включая ибупрофен).

Клиническая эффективность и безопасность

Польза препарата Ипрафеин Ультра была доказана у пациентов с острой зубной болью, используемой в качестве модели соматической боли. Эффект может быть количественно различным в зависимости от типа боли.

В исследовании у пациентов с острым болевым синдромом средней и тяжелой интенсивности после удаления зуба применение комбинации 400 мг ибупрофена и 100 мг кофеина. В интервале от 0,5 до 2 часов у пациентов, получавших эту комбинацию, отмечалось более быстрое снижение интенсивности болевого синдрома по сравнению с пациентами, принимавшими только ибупрофен. В течение четырех часов после приема препарата эти результаты оставались статистически значимыми.

При назначении комбинации ибупрофена с кофеином отмечалось значимо меньшее время до воспринимаемого уменьшения интенсивности боли (на 55 минут раньше по сравнению с ибупрофеном).

Было показано, что в течение всего периода терапии продолжительностью 5 суток комбинация ибупрофена 400 мг и кофеина 100 мг является безопасной и хорошо переносится.

5.2. Фармакокинетические свойства

Ибупрофен

Абсорбция

Абсорбция – высокая, быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с последующим быстрым распределением по всему организму. После приема препарата натошак ибупрофен обнаруживается в плазме крови через 10 минут, максимальная концентрация (C_{max}) ибупрофена в плазме крови достигается через 35 – 40 минут. Прием препарата вместе с едой может увеличивать время достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$).

Биотрансформация

Связь с белками плазмы крови связывается около 99 %. Медленно проникает в полость суставов, задерживается в синовиальной жидкости, создавая в ней большие концентрации, чем в плазме крови. После абсорбции около 60 % фармакологически неактивной R-формы медленно трансформируется в активную S-форму. Подвергается метаболизму в печени.

Элиминация

Выводится почками – 90 % (в неизменном виде не более 1 %) и в меньшей степени с желчью. Период полувыведения у здоровых субъектов и лиц с заболеваниями почек и печени составляет 1,8 – 3,5 часа, а связывание с белками плазмы крови составляет около 99 %.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Ибупрофен является нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП), который в рамках обычных исследований на животных-моделях воспаления доказал свою эффективность посредством ингибирования синтеза простагландинов. При применении у человека ибупрофен оказывает быстрое направленное действие против боли (обезболивающее действие), противовоспалительное действие, уменьшает отек и лихорадку. Кроме того, ибупрофен обратимо тормозит АДФ и коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Почечная недостаточность

Период полувыведения у здоровых субъектов у лиц с заболеваниями почек составляет 1,8 – 3,5 часа, а связывание с белками плазмы крови составляет около 99 %.

Почечная недостаточность

Период полувыведения у здоровых субъектов у лиц с заболеваниями печени составляет 1,8 – 3,5 часа, а связывание с белками плазмы крови составляет около 99 %.

Лица пожилого возраста

У пожилых людей не обнаруживалось значимых различий в фармакокинетическом профиле препарата по сравнению с более молодыми людьми.

Дети

Детский возраст не оказывает влияния на фармакокинетику препарата.

Другие особые группы

В ограниченных исследованиях ибупрофен обнаруживался в грудном молоке в очень низких концентрациях.

Кофеин

Абсорбция

Кофеин всасывается быстро и полностью, период полуабсорбции составляет около 10 минут, максимальная концентрация достигается через 50 – 75 минут.

Распределение

Кофеин распределяется по большинству тканей, проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Связывание с белками плазмы относительно невелико 15 %.

Биотрансформация

Кофеин практически полностью метаболизируется в печени до его основных метаболитов – диметилксантинов, параксантина, теобромина и теофиллина. Основную роль в биотрансформации кофеина играет фермент CYP1A2, обеспечивающий более 95 % клиренса кофеина.

Элиминация

Период полувыведения относительно вариабелен 3,9 – 5,3 (иногда до 10 ч).

Кофеин и его метаболиты (ксантин и производные мочевой кислоты) выводятся в основном почками (86 % от введенной дозы в течение 48 часов). Лишь 10 % от принятой внутрь дозы кофеина выводится с мочой в неизменном виде.

Комбинация ибупрофен + кофеин

Было показано, что натошак комбинированный препарат, содержащий ибупрофен и кофеин, биоэквивалентен другим лекарственным средствам, содержащим только ибупрофен. Фармакокинетика кофеина не изменяется в присутствии ибупрофена и наоборот.

При приеме натошак (после периода ночного голодания ≥ 10 ч) показатели фармакокинетики (средние геометрические) ибупрофена из лекарственной формы с фиксированной комбинацией ибупрофен + кофеин (C_{\max} : 31,0 мкг/мл) и лекарственной формы, содержащей только ибупрофен-кислоту (C_{\max} 31,1 мкг/мл) были сопоставимы, что подтверждает отсутствие влияния кофеина на C_{\max} , t_{\max} и AUC. Как и ожидалось, ибупрофена лизинат характеризовался более высокой C_{\max} и меньшим t_{\max} . Экспозиция

обоих препаратов была эквивалентной.

При приеме после еды (что отражает условия реальной жизни) у ибупрофена из фиксированной комбинации ибупрофен + кофеин регистрировали C_{\max} выше на 12,7 %, а t_{\max} меньше (1,25 по сравнению с 1,625 часа), по сравнению с ибупрофена лизината при сопоставимой экспозиции (AUC).

5.3 Доклинические данные по безопасности

Ибупрофен

В экспериментах на животных подострая и хроническая токсичность ибупрофена проявлялась в основном в виде повреждений и изъязвлений желудочно-кишечного тракта. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* не было выявлено клинически значимых данных, подтверждающих мутагенный потенциал ибупрофена. В исследованиях на крысах и мышах не было обнаружено данных, подтверждающих канцерогенное действие ибупрофена. Ибупрофен не оказывал отрицательного влияния на репродуктивную функцию у крыс, в исследованиях на кроликах не было выявлено тератогенного действия. При введении внутрь высоких доз ибупрофена (600 мг/кг/сут) у крыс отмечалось развитие материнской и эмбриофетальной токсичности, а также увеличение частоты развития аномалий скелета. Частота развития наружных аномалий возрастала в дозах 255 мг/кг/сут и более. В экспериментальных исследованиях было показано, что ибупрофен проникает через плацентарный барьер.

Кофеин

В нескольких значимых *in vitro* исследованиях генотоксичности кофеин не обладал мутагенным действием, но оказывал кластогенный и/или анеугенный эффект, при этом данные, полученные в исследованиях *in vivo*, ограничены. Доказательств канцерогенного действия кофеина у экспериментальных животных и людей недостаточно. У лабораторных животных кофеин в дозах, достаточных для развития материнской токсичности, вызывал угнетение развития скелета и большие аномалии развития, которые были вызваны гемодинамическими нарушениями у матери. Однако достаточных доказательств тератогенного действия кофеина у человека нет. При введении внутрь очень высоких доз кофеин оказывал отрицательное влияние на постимплантационную смертность и индекс фертильности у крыс и мышей. Клиническая значимость такого влияния на фертильность неизвестна.

Комбинация ибупрофен + кофеин

В 7-дневном исследовании токсичности с повторным пероральным введением препарата у самцов крыс введение комбинаций ибупрофена и кофеина (120 мг/30 мг и 180 мг/45 мг

на килограмм массы тела) один раз в сутки сравнивалось с отдельным введением ибупрофена (120 и 180 мг/кг массы тела) и кофеина (30 и 45 мг/кг массы тела), а также с введением наполнителя. Воздействие ибупрофена и кофеина на животных превышало соответствующее воздействие на человека при приеме рекомендуемых терапевтических доз. При введении комбинации ибупрофена с кофеином не было выявлено непредвиденных токсических повреждений или значимого увеличения желудочно-кишечной токсичности по сравнению с введением одного лишь ибупрофена.

В фармакологическом исследовании безопасности на собаках сравнивалось введение однократных доз препарата, содержащего ибупрофен и кофеин (50 мг/12,5 мг на килограмм массы тела) с введением ибупрофена (50 мг/кг массы тела) и кофеина (12,5 мг/кг массы тела) по отдельности, а также с введением наполнителя. В исследовании проводилась телеметрическая оценка действия на сердечно-сосудистую систему, включая влияние на артериальное давление, частоту сердечных сокращений и параметры электрокардиограммы (ЭКГ). Каких-либо проблем безопасности, связанных с системным воздействием комбинации ибупрофена и кофеина (которое превышало соответствующее воздействие у человека при приеме рекомендуемых терапевтических доз) выявлено не было. Данные, подтверждающие значимое фармакодинамическое взаимодействие кофеина и ибупрофена, отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Aquarolish® P 014.52 HS белый, содержащий:

Гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу) – низкой вязкости

Гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу)

Макрогол 6000

Тальк

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 6 таблеток в блистер ПВХ/ПВДХ/Алюминий. По 1, 2, 3 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Опелла Хелскеа Франс САС/ Opella Healthcare France SAS.

82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация:

ООО «Опелла Хелскеа»

Адрес: 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22

Тел.: (495) 721-14-00,

Факс: (495) 721-14-11.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.10.2023 № 20157
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Общая характеристика лекарственного препарата Ипрафеин Ультра доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет <https://ees.eaeunion.org>».