

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBUTOMOL, 200 mg + 500 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg ιβουπροφαίνης και 500 mg παρακεταμόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά προς υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σχήματος οβάλ, με διαστάσεις 19,7 mm x 9,2 mm.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για προσωρινή ανακούφιση από τον ήπιο έως μέτριο πόνο που σχετίζεται με ημικρανία, κεφαλαλγία, οσφυαλγία, πόνο περιόδου, οδοντικό πόνο, ρευματικό και μυϊκό πόνο, πόνο μη σοβαρής αρθρίτιδας, συμπτώματα κρυολογήματος και γρίπης, πονόλαιμο και πυρετό. Το προϊόν αυτό ενδείκνυται ιδιαίτερα για τον πόνο που απαιτεί ισχυρότερη αναλγητική δράση από αυτή που προσφέρει μόνη της η ιβουπροφαίνη ή η παρακεταμόλη.

Το IBUTOMOL προορίζεται για χρήση σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Για βραχυχρόνια χρήση μόνο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη απαιτούμενη διάρκεια, για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί γιατρό εάν τα συμπτώματά του επιμένουν ή επιδεινωθούν, ή σε περίπτωση που απαιτηθεί χρήση του προϊόντος για περισσότερο από 3 ημέρες.

**Ενήλικες:** Ένα δισκίο, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται έως και τρεις φορές την ημέρα με νερό. Αφήστε να περάσουν τουλάχιστον έξι ώρες ανάμεσα στις δόσεις.

Εάν η δόση του ενός δισκίου δεν ελέγξει τα συμπτώματα, τότε μπορείτε να πάρετε τη μέγιστη δόση των δύο δισκίων έως και τρεις φορές την ημέρα. Αφήστε να περάσουν τουλάχιστον έξι ώρες ανάμεσα στις δόσεις.

Μην πάρετε περισσότερα από έξι δισκία (3000 mg παρακεταμόλης, 1200 mg ιβουπροφαίνης)

σε οποιοδήποτε χρονικό διάστημα 24 ωρών.

**Ηλικιωμένοι:** Δεν απαιτούνται ειδικές τροποποιήσεις της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ηλικιωμένοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρών επιπτώσεων από τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν η λήψη ενός ΜΣΑΦ κριθεί απαραίτητη, τότε πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη δυνατή χρονική διάρκεια. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται τακτικά για γαστρεντερική αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΜΣΑΦ.

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας 18 ετών και κάτω.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Για την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν το IBUTOMOL με τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το προϊόν αυτό αντενδείκνυται:

- Σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με άλλα προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη - αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.5).
- Σε ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας (π.χ. βρογχόσπασμος, αγγειοοίδημα, άσθμα, ρινίτιδα ή κνίδωση) που σχετίζονται με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).
- Σε ασθενείς με ιστορικό ή υφιστάμενο γαστρεντερικό έλκος/διάτρηση ή αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων όσων σχετίζονται με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σε ασθενείς με διαταραχές πήξης.
- Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορίας IV κατά NYHA) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με άλλα προϊόντα που περιέχουν ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των ειδικών αναστολέων κυκλο-οξυγενάσης-2 (COX-2) και των δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος άνω των 75 mg ημερησίως - αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. ενότητα 4.5).
- Κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης, λόγω του κινδύνου πρόωρης σύγκλεισης του αρτηριακού πόρου με πιθανότητα πνευμονικής υπέρτασης (βλ. παράγραφο 4.6)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Ο κίνδυνος υπερδοσολογίας παρακεταμόλης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με μη κίρρωτική αλκοολική ηπατική νόσο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας πρέπει να ζητηθεί άμεση ιατρική βοήθεια, ακόμη και αν ο ασθενής αισθάνεται καλά, λόγω του κινδύνου όψιμης σοβαρής ηπατικής βλάβης.

Να μη λαμβάνεται με οποιοδήποτε άλλο προϊόν που περιέχει παρακεταμόλη. Εάν συμβεί αυτό πρέπει να ζητήσετε άμεση ιατρική βοήθεια, ακόμη και αν αισθάνεστε καλά, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.9).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για την πλέον μικρή διάρκεια θεραπείας που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παρακάτω παράγραφο 4.2, καθώς και για κινδύνους από το

γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα), καθώς και από τη λήψη της δόσης με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

#### **Ηλικιωμένοι:**

Οι ηλικιωμένοι έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με τα ΜΣΑΦ, ειδικότερα γαστρεντερική αιμορραγία και διάτρηση, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος (βλ. παράγραφο 4.2).

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με συγκεκριμένες παθήσεις:

#### Αναπνευστικές διαταραχές:

Σε ασθενείς που έχουν ιστορικό ή πάσχουν από βρογχικό άσθμα ή αλλεργική πάθηση, έχει αναφερθεί ότι τα ΜΣΑΦ προκαλούν βρογχόσπασμο.

#### Καρδιαγγειακές, νεφρικές και ηπατικές διαταραχές:

Η χορήγηση ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει δόσοεξαρτώμενη μείωση στη σύνθεση προσταγλανδινών και να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της αντίδρασης είναι όσοι έχουν έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, καρδιακή δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία, όσοι λαμβάνουν διουρητικά και οι ηλικιωμένοι. Η νεφρική λειτουργία αυτών των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις:

Για τους ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης ή/και ήπιας έως μέτριας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας απαιτείται η κατάλληλη παρακολούθηση και ιατρική συμβουλή, καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών, υπέρταση και οίδημα σε σχέση με τη θεραπεία ΜΣΑΦ.

Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση ιβουπροφαίνης, ειδικότερα στην υψηλή δόση (2400 mg/ημέρα), μπορεί να σχετίζεται με μικρή αύξηση του κινδύνου αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Συνολικά, οι επιδημιολογικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι η χαμηλή δόση ιβουπροφαίνης (π.χ. ≤1200 mg/ημέρα) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων.

Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-III), εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια ή/και αγγειακή εγκεφαλική νόσο, πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ιβουπροφαίνη μόνο κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης και οι υψηλές δόσεις (2400 mg/ημέρα) πρέπει να αποφεύγονται. Πρέπει επίσης να εξετάζονται προσεκτικά οι περιπτώσεις έναρξης μακροχρόνιας θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα), ειδικά εάν απαιτούνται υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης (2400 mg/ημέρα).

#### Γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος και διάτρηση:

Τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής πάθησης (ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn), καθώς υπάρχει κίνδυνος παρόξυνσης αυτών των παθήσεων (βλ. παράγραφο 4.8).

Η γαστρεντερική αιμορραγία, το έλκος και η διάτρηση, τα οποία μπορεί να αποβούν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβάντων.

Ο κίνδυνος γαστρεντερική αιμορραγίας, έλκους ή διάτρησης είναι υψηλότερος όσο μεγαλύτερες είναι οι δόσεις των ΜΣΑΦ, σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ειδικότερα εάν έχουν εμφανιστεί επιπλοκές αιμορραγίας ή διάτρησης (βλ. παράγραφο 4.3), καθώς και στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία στη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση. Η συνδυαστική θεραπεία με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή

αναστολείς αντλίας πρωτονίων) πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο για τους ασθενείς αυτούς, όπως επίσης και για τους ασθενείς που χρειάζονται συγχορήγηση με ακετυλοσαλικυλικό οξύ χαμηλής δόσης ή άλλα φάρμακα που είναι πιθανό να αυξήσουν τον γαστρεντερικό κίνδυνο (βλέπε παρακάτω και 4.5).

Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ειδικότερα οι ηλικιωμένοι, πρέπει να αναφέρουν κάθε ασυνήθιστο κοιλιακό σύμπτωμα (ειδικά τη γαστρεντερική αιμορραγία), κυρίως στα αρχικά στάδια της θεραπείας.

Πρέπει να επιστάται η προσοχή στους ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές, οι οποίες θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο εξέλκωσης ή αιμορραγίας, όπως τα από του στόματος κορτικοστεροειδή, τα αντιπηκτικά, όπως η βαρφαρίνη, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν παρουσιαστεί γαστρεντερική αιμορραγία ή εξέλκωση σε ασθενείς που λαμβάνουν προϊόντα, τα οποία περιέχουν ιβουπροφαίνη, η θεραπεία πρέπει να τερματίζεται.

#### ΣΕΛ και μικτή νόσος συνδετικού ιστού:

Σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) και μικτή νόσο του συνδετικού ιστού, ενδεχομένως να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος άσηπτης μηνιγγίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8).

Άλλες προειδοποιήσεις:

#### Δερματολογικές επιδράσεις:

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, ορισμένες εξ αυτών θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένης της αποφολιδωτικής δερματίτιδας, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης αυτών των αντιδράσεων στα πρώιμα στάδια της θεραπείας, καθώς στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η αντίδραση εκδηλώνεται εντός του πρώτου μήνα της θεραπείας. Η χρήση αυτού του προϊόντος πρέπει να τερματίζεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλαβών του βλεννογόνου ή οποιασδήποτε άλλης ένδειξης υπερευαισθησίας.

#### Διαταραχή γυναικείας γονιμότητας:

Η χρήση του προϊόντος μπορεί να βλάψει τη γυναικεία γονιμότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που αντιμετωπίζουν δυσκολίες σύλληψης ή υποβάλλονται σε εξετάσεις για πιθανή υπογονιμότητα, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο τερματισμού της λήψης του προϊόντος.

#### Ταυτόχρονη χορήγηση με φλουκλοξακιλλίνη

Συνιστάται προσοχή εάν η παρακεταμόλη χορηγείται ταυτόχρονα με φλουκλοξακιλλίνη λόγω αυξημένου κινδύνου μεταβολικής οξέωσης υψηλού χάσματος ανιόντων (HAGMA), ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σήψη, πλημμελή θρέψη και άλλες πηγές ανεπάρκειας γλουταθειόνης (π.χ. χρόνιος αλκοολισμός), καθώς και σε εκείνους που χρησιμοποιούν μέγιστες ημερήσιες δόσεις παρακεταμόλης. Συνιστάται στενή παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της 5-οξοπρολίνης στα ούρα.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το προϊόν αυτό (όπως και κάθε άλλο προϊόν που περιέχει παρακεταμόλη) αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη - αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.3).

Το προϊόν αυτό (όπως και κάθε άλλο προϊόν που περιέχει ιβουπροφαίνη και ΜΣΑΦ) αντενδείκνυται σε συνδυασμό με:

- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν συνιστάται γενικά, λόγω της πιθανότητας αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων κυκλο-οξυγενάσης-2, καθώς αυξάνουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.3).

Το προϊόν αυτό (όπως και κάθε άλλο προϊόν που περιέχει παρακεταμόλη) πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με:

- Χλωραμφαινικόλη: Αυξημένη συγκέντρωση χλωραμφαινικόλης στο πλάσμα.
- Χολεστυραμίνη: Η ταχύτητα απορρόφησης της παρακεταμόλης μειώνεται από τη χολεστυραμίνη. Συνεπώς, η χολεστυραμίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται εντός μίας ώρας, εάν απαιτείται μέγιστη αναλγητική δράση.
- Μετοκλοπραμίδη και δομπεριδόνη: Η απορρόφηση της παρακεταμόλης αυξάνεται από τη μετοκλοπραμίδη και τη δομπεριδόνη. Ωστόσο, δεν είναι απαραίτητη η αποφυγή της ταυτόχρονης χρήσης.
- Βαρφαρίνη: Η αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης και άλλων κουμαρινών μπορεί να ενισχυθεί από την παρατεταμένη τακτική χρήση παρακεταμόλης, με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας· οι περιστασιακές δόσεις δεν έχουν σημαντική επίδραση.

Το προϊόν αυτό (όπως και κάθε άλλο προϊόν που περιέχει ιβουπροφαίνη και ΜΣΑΦ) πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με:

- Αντιπηκτικά: Τα ΜΣΑΦ μπορούν να ενισχύσουν τις επιδράσεις των αντιπηκτικών, δηλ. της βαρφαρίνης (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αντιυπερτασικά (αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II) και διουρητικά: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν τις επιδράσεις αυτών των φαρμάκων. Σε ορισμένους ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία), η συγχορήγηση ενός αναστολέα ΜΕΑ ή ανταγωνιστή αγγειοτασίνης II με παράγοντες που αναστέλλουν την κυκλο-οξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν μια κοξίβη ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΕΑ ή ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II. Συνεπώς, ο συνδυασμός αυτός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και πρέπει επίσης να επιδεικνύεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχωρηγούμενης θεραπείας και περιστασιακά από εκεί και έπειτα. Τα διουρητικά μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας των ΜΣΑΦ.
- Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI): Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4). Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη ενδέχεται να αναστέλλει ανταγωνιστικά την επίδραση της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, σε περίπτωση συγχωρήγησης. Παρόλο που υπάρχουν αβεβαιότητες όσον αφορά την παρέκταση αυτών των δεδομένων σε κλινικές συνθήκες, η πιθανότητα μείωσης της καρδιοπροστατευτικής δράσης της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος από την τακτική και μακροχρόνια χρήση ιβουπροφαίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Καμία κλινικά σχετική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή με την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1).
- Καρδιακές γλυκοσίδες: Τα ΜΣΑΦ μπορούν να επιδεινώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια, να μειώσουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) και να αυξήσουν τα επίπεδα των γλυκοσιδών στο πλάσμα.
- Κυκλοσπορίνη: Αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας.
- Κορτικοστεροειδή: Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής εξέλκωσης ή αιμορραγίας (βλ.

παράγραφο 4.4).

- Διουρητικά: Μειωμένη διουρητική δράση. Τα διουρητικά μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας των ΜΣΑΦ.
- Φλουκλοξακιλλίνη: Η ταυτόχρονη πρόσληψη με παρακεταμόλη έχει συσχετιστεί με μεταβολική οξέωση υψηλού χάσματος ανιόντων, ειδικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4. 4).
- Λίθιο: Μειωμένη αποβολή του λιθίου.
- Μεθοτρεξάτη: Μειωμένη αποβολή της μεθοτρεξάτης.
- Μιφεπριστόνη: Τα ΜΣΑΦ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για 8-12 ημέρες μετά τη χορήγηση μιφεπριστόνης, καθώς τα ΜΣΑΦ μπορούν να μειώσουν την επίδραση της μιφεπριστόνης.
- Αντιβιοτικά κινολόνης: Δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι τα ΜΣΑΦ μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο σπασμών που σχετίζονται με τα αντιβιοτικά κινολόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ και κινολόνες μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σπασμών.
- Τακρόλιμους: Πιθανός αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας όταν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται με τακρόλιμους.
- Ζιδοβουδίνη: Αυξημένος κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας όταν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται με ζιδοβουδίνη. Υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου αιμάθρων και αιματώματος σε HIV (+) αιμορροφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ζιδοβουδίνη και ιβουπροφαίνη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του προϊόντος αυτού σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Έχουν αναφερθεί συγγενείς ανωμαλίες σε σχέση με τη χορήγηση ΜΣΑΦ σε άνδρες. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισής τους είναι χαμηλή και δεν φαίνεται να ακολουθούν ένα διακριτό μοτίβο. Δεδομένων των γνωστών επιδράσεων των ΜΣΑΦ στο καρδιαγγειακό σύστημα του εμβρύου (κίνδυνος σύγκλεισης του αρτηριακού πόρου), η χρήση κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου αντενδείκνυται. Η έναρξη του τοκετού μπορεί να καθυστερήσει και η διάρκειά του να αυξηθεί, με αυξημένη αιμορραγική τάση τόσο στη μητέρα όσο και στο παιδί (βλ. παράγραφο 4.3). Τα ΜΣΑΦ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων τριμήνων της κύησης ή στον τοκετό, εκτός αν το δυνητικό όφελος για την ασθενή υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβryo.

Επιδημιολογικές μελέτες σε εγκύους δεν έχουν δείξει κάποια δυσμενή επίδραση από τη χρήση παρακεταμόλης στη συνιστώμενη δοσολογία.

Επομένως, εάν αυτό είναι δυνατό, η χρήση αυτού του προϊόντος πρέπει να αποφεύγεται κατά τους πρώτους έξι μήνες της εγκυμοσύνης και αντενδείκνυται στους τελευταίους τρεις μήνες της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Θηλασμός

Η ιβουπροφαίνη και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν σε πολύ μικρές ποσότητες (0,0008% της μητρικής δόσης) στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν γνωστές επιβλαβείς επιδράσεις στα νεογνά.

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, αλλά όχι σε κλινικά σημαντική ποσότητα. Τα διαθέσιμα δημοσιευμένα δεδομένα δεν δικαιολογούν κάποια αντένδειξη για τη χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Επομένως, δεν απαιτείται διακοπή του θηλασμού για βραχυχρόνια θεραπεία με τη συνιστώμενη

δόση αυτού του προϊόντος.

#### Γονιμότητα

Βλ. παράγραφο 4.4 αναφορικά με τη γυναικεία γονιμότητα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η ζάλη, η νωθρότητα, η κόπωση και οι διαταραχές όρασης, είναι πιθανές μετά τη λήψη ΜΣΑΦ. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να οδηγούν ή να χρησιμοποιούν μηχανήματα.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι κλινικές δοκιμές με προϊόντα ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης δεν έχουν δείξει κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια, εκτός από αυτές που αντιστοιχούν στις μονοθεραπείες με ιβουπροφαίνη ή παρακεταμόλη.

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον ακόλουθο πίνακα παρατίθενται οι προερχόμενες από δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης ανεπιθύμητες ενέργειες, τις οποίες έχουν εμφανίσει ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με ιβουπροφαίνη ή με παρακεταμόλη, βραχυχρόνια και μακροχρόνια.

Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετιστεί με τη θεραπεία με ιβουπροφαίνη μόνο ή παρακεταμόλη μόνο, ταξινομημένες ανά κατηγορία / οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης.

<b>Κατηγορία / οργανικό σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Διαταραχές του αιμοποιητικού <sup>1</sup>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία με κνίδωση και κνησμό <sup>2</sup>
	Πολύ σπάνιες	Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, γλώσσας και φάρυγγα, δύσπνοια, ταχυκαρδία, υπόταση (αναφυλαξία, αγγειοοίδημα ή σοβαρή καταπληξία) <sup>2</sup>
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ σπάνιες	Σύγχυση, κατάθλιψη και παραισθήσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Κεφαλαλγία και ζαλάδα
	Πολύ σπάνιες	Άσηπτη μηνιγγίτιδα <sup>3</sup> , παραισθησία, οπτική νευρίτιδα και υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ σπάνιες	Οπτική διαταραχή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Πολύ σπάνιες	Εμβοές και ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ σπάνιες	Καρδιακή ανεπάρκεια και οίδημα <sup>4</sup>
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ σπάνιες	Υπέρταση <sup>4</sup>

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ σπάνιες	Αντίδραση αναπνευστικής οδού, συμπεριλαμβανομένων των εξής: άσθμα, παρόξυνση άσθματος, βρογχόσπασμος και δύσπνοια <sup>2</sup>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Κοιλιακός πόνος, έμετος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία και κοιλιακή δυσφορία <sup>5</sup>
	Όχι συχνές	Πεπτικό έλκος, γαστρεντερική διάτρηση ή γαστρεντερική αιμορραγία, μέλαινα, αιματέμεση <sup>6</sup> , στοματικό έλκος, παρόξυνση κολίτιδας και νόσου του Crohn's <sup>7</sup> , γαστρίτιδα, παγκρεατίτιδα, μετεωρισμός και δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ηπατίτιδα και ίκτερος <sup>8</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Υπεριδρωσία
	Όχι συχνές	Διάφορα δερματικά εξανθήματα <sup>2</sup>
	Πολύ σπάνιες	Πομφολυγώδεις αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, του πολύμορφου ερυθήματος και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης <sup>2</sup> . Αποφολιδωτικές δερματοπάθειες, πορφύρα, φωτοευαισθησία
	Μη γνωστές	Αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ σπάνιες	Νεφροτοξικότητα σε διάφορες μορφές, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης νεφρίτιδας, του νεφρωσικού συνδρόμου και της οξείας και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας <sup>9</sup>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ σπάνιες	Κόπωση και αδιαθεσία
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση και παθολογικά ευρήματα σε εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας με την παρακεταμόλη.  Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη ουρία αίματος
	Όχι συχνές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος, μειωμένη αιμοσφαιρίνη και αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων.

### **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών**

<sup>1</sup>Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν ακοκκιοκυτταραιμία, αναιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, πανκυτταροπενία και θρομβοκυτταροπενία. Τα πρώτα σημεία είναι πυρετός, πονόλαιμος, επιφανειακά στοματικά έλκη, συμπτώματα τύπου γρίπης, σοβαρή εξάντληση, ανεξήγητη αιμορραγία, μωλωπισμός, και ρινορραγία.

<sup>2</sup>Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αυτές μπορεί να αποτελούνται από (α) μη



ειδικές αλλεργικές αντιδράσεις και αναφυλαξία, (β) δραστηριότητα της αναπνευστικής οδού, π.χ. άσθμα, επιδεινούμενο άσθμα, βρογχόσπασμος ή δύσπνοια, ή (γ) διάφορες δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των εξής: εξανθήματα διαφόρων τύπων, κνησμός, κνίδωση, πορφύρα, αγγειοοίδημα και, πιο σπάνια, αποφολιδωτικές και πομφολυγώδεις δερματοπάθειες (συμπεριλαμβανομένης της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, του συνδρόμου Stevens-Johnson και του πολύμορφου ερυθήματος).

<sup>3</sup>Ο μηχανισμός παθογένεσης της φαρμακοεπαγόμενης άσηπτης μηνιγγίτιδας δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα για τη μηνιγγίτιδα που σχετίζεται με τα ΜΣΑΦ καταδεικνύουν μια αντίδραση υπερευαισθησίας (η οποία οφείλεται στη χρονική σχέση με τη λήψη του φαρμάκου, με εξαφάνιση των συμπτωμάτων μετά τον τερματισμό του φαρμάκου). Αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν παρατηρηθεί μεμονωμένα περιστατικά άσηπτης μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με υπάρχουσες αυτοάνοσες διαταραχές (όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η μικτή νόσος συνδετικού ιστού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιβουπροφαίνη, με συμπτώματα όπως: δυσκαμψία του αυχένα, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, πυρετό ή αποπροσανατολισμό (βλ. παράγραφο 4.4).

<sup>4</sup>Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση ιβουπροφαίνης ειδικότερα στην υψηλή δόση (2400 mg/ημέρα), μπορεί να σχετίζεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (για παράδειγμα, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο) (βλ. παράγραφο 4.4).

<sup>5</sup>Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται συχνότερα είναι γαστρεντερικής φύσης.

<sup>6</sup>Ορισμένες φορές με θανατηφόρο έκβαση, ειδικότερα στους ηλικιωμένους.

<sup>7</sup>Βλ. παράγραφο 4.4.

<sup>8</sup>Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική νέκρωση και ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.9).

<sup>9</sup>Ειδικά σε περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης, σχετίζεται με αυξημένη ουρία ορού και οίδημα. Περιλαμβάνει επίσης τη θηλοειδή νέκρωση.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: +357 22608669

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Παρακεταμόλη

Η ηπατική βλάβη είναι πιθανή σε ενήλικες που έχουν λάβει 10 g (ισοδυναμεί με 20 δισκία) παρακεταμόλης ή περισσότερο. Η λήψη 5 g (ισοδυναμεί με 10 δισκία) παρακεταμόλης ή περισσότερο μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική βλάβη εάν ο ασθενής έχει έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:

- α) Λαμβάνει μακροχρόνια θεραπεία με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτόνη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, ριφαμπικίνη, υπερικό (St John's Wort) ή άλλα φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα.
- β) Καταναλώνει τακτικά αλκοόλ σε ποσότητες μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες.
- γ) Είναι πιθανό να έχει μειωμένη γλουταθειόνη, π.χ. διατροφικές διαταραχές, κυστική ίνωση, λοίμωξη HIV, αστία, καχεξία.

### **Συμπτώματα**

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης κατά τις πρώτες 24 ώρες περιλαμβάνουν ωχρότητα, ναυτία, έμετο, ανορεξία και κοιλιακό πόνο. Η ηπατική βλάβη μπορεί να καταστεί εμφανής 12 με 48 ώρες μετά την κατάποση, με μη φυσιολογικά ευρήματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας. Ενδεχομένως να παρουσιαστούν διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης και μεταβολική οξέωση. Σε περίπτωση σοβαρής δηλητηρίασης, η ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να εξελιχθεί σε εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγία, υπογλυκαιμία, εγκεφαλικό οίδημα και θάνατο. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια με οξεία σωληναριακή νέκρωση, η οποία υποδηλώνεται έντονα από οσφυϊκό πόνο, αιματοουρία και πρωτεϊνουρία, μπορεί να αναπτυχθεί ακόμα και χωρίς σοβαρή ηπατική βλάβη. Έχουν αναφερθεί καρδιακές αρρυθμίες και παγκρεατίτιδα.

### **Διαχείριση**

Η άμεση θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης. Παρά την έλλειψη σημαντικών πρώιμων συμπτωμάτων, οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται επείγοντως σε νοσοκομείο για άμεση ιατρική βοήθεια. Τα συμπτώματα μπορεί να περιορίζονται μόνο σε ναυτία ή έμετο και μπορεί να μην είναι ενδεικτικά της σοβαρότητας της υπερδοσολογίας ή του κινδύνου οργανικής βλάβης. Η διαχείριση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας με ενεργό άνθρακα πρέπει να εξετάζεται εάν η υπερδοσολογία έλαβε χώρα εντός 1 ώρας. Η συγκέντρωση της παρακεταμόλης στο πλάσμα πρέπει να μετράται στις 4 ώρες ή αργότερα μετά την κατάποση (οι προγενέστερες συγκεντρώσεις είναι μη αξιόπιστες).

Η θεραπεία με N-ακετυλοκυστεΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως και 24 ώρες μετά την κατάποση της παρακεταμόλης ωστόσο, η μέγιστη προστατευτική δράση επιτυγχάνεται έως και 8 ώρες μετά την κατάποση. Η αποτελεσματικότητα του αντιδότη μειώνεται απότομα μετά από αυτό το χρονικό διάστημα.

Εάν χρειαστεί, ο ασθενής πρέπει να λάβει ενδοφλέβια N-ακετυλοκυστεΐνη, σύμφωνα με το καθιερωμένο δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ο έμετος δεν είναι πρόβλημα, η από στόματος μεθειονίνη μπορεί να είναι μια κατάλληλη εναλλακτική για απομακρυσμένες περιοχές, εκτός νοσοκομείου.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μετά το πέρας 24 ωρών από την κατάποση της παρακεταμόλης, πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

## **Ιβουπροφαίνη**

Στα παιδιά, η κατάποση ποσότητας ιβουπροφαίνης άνω των 400 mg/kg μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα. Στους ενήλικες, η δοσοεξαρτώμενη επίδραση είναι λιγότερο σαφής.

Ο χρόνος ημιζωής στην υπερδοσολογία είναι 1,5-3 ώρες.

### **Συμπτώματα**

Οι περισσότεροι ασθενείς που έχουν καταναλώσει κλινικά σημαντικές ποσότητες ΜΣΑΦ θα εμφανίσουν απλά ναυτία, έμετο, επιγαστρικό πόνο ή, πιο σπάνια, διάρροια. Η εμφάνιση εμβοών, πονοκεφάλου και γαστρεντερικής αιμορραγίας είναι επίσης πιθανή. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις δηλητηρίασης, παρατηρείται τοξικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η οποία εκδηλώνεται ως νωθρότητα και σε ορισμένες περιπτώσεις ως έξαψη και αποπροσανατολισμό ή κόμα. Σε κάποιες περιπτώσεις, οι ασθενείς εμφανίζουν σπασμούς. Σε περίπτωση σοβαρής δηλητηρίασης, υπάρχει πιθανότητα μεταβολικής οξείδωσης και παράτασης του χρόνου προθρομβίνης / INR, πιθανώς εξαιτίας της αλληλεπίδρασης με τη δραστηριότητα των κυκλοφορούντων θρομβωτικών παραγόντων. Σε περίπτωση ταυτόχρονου συμβάντος αφυδάτωσης, τότε υπάρχει πιθανότητα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και ηπατικής βλάβης. Η παρόξυνση του άσθματος είναι πιθανή στους ασθματικούς.

### **Διαχείριση**

Η διαχείριση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική, και περιλαμβάνει τη διασφάλιση ανοικτού αεραγωγού και την παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας και των ζωτικών σημείων μέχρι τη σταθεροποίηση. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης ενεργού άνθρακα εάν ο ασθενής παρουσιαστεί εντός 1 ώρας από την κατάποση της δυνητικά τοξικής ποσότητας. Εάν είναι συχνοί ή παρατεταμένοι, οι σπασμοί πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια διαζεπάμη ή λοραζεπάμη. Χορηγήστε βρογχοδιασταλτικά για το άσθμα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη και αντιρευματικά προϊόντα, μη στεροειδή, παράγωγα προπιονικού οξέος. Συνδυασμοί ιβουπροφαίνης, κωδικός ATC: M01AE51

Οι φαρμακολογικές δράσεις της ιβουπροφαίνης και της παρακεταμόλης διαφέρουν ως προς τη θέση και τον μηχανισμό δράσης τους. Αυτοί οι συμπληρωματικοί τρόποι δράσης είναι συνεργιστικοί, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αντιαλγαισθητική και αντιπυρετική δράση σε σύγκριση με τους μεμονωμένους δραστικούς παράγοντες.

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα ΜΣΑΦ που έχει δείξει την αποτελεσματικότητά του σε κοινά πειραματικά ζωικά μοντέλα φλεγμονής, μέσω αναστολής της σύνθεσης προσταγλανδινών. Οι προσταγλανδίνες ευαισθητοποιούν τις αντιαλγαισθητικές απολήξεις των προσαγωγών νεύρων σε μεσολαβητές, όπως η βραδυκινίνη. Η ιβουπροφαίνη προκαλεί συνεπώς μια αναλγητική δράση μέσω της περιφερικής αναστολής του ισοενζύμου κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2), με επακόλουθη μείωση της ευαισθητοποίησης των απολήξεων των προσαγωγών νεύρων. Η ιβουπροφαίνη έχει επίσης δείξει ότι αναστέλλει την επαγόμενη μετανάστευση λευκοκυττάρων στις φλεγμονώδεις περιοχές. Η ιβουπροφαίνη έχει αξιοσημείωτη δράση εντός του νωτιαίου μυελού, η οποία οφείλεται εν μέρει στην αναστολή του COX. Η αντιπυρετική δράση της ιβουπροφαίνης προέρχεται από την κεντρική αναστολή των προσταγλανδινών στον υποθάλαμο. Η ιβουπροφαίνη αναστέλλει αναστρέψιμα τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων. Στον άνθρωπο, η ιβουπροφαίνη μειώνει τον φλεγμονώδη πόνο, τα οιδήματα και τον πυρετό.

Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη ενδέχεται να αναστέλλει ανταγωνιστικά την επίδραση της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση

των αιμοπεταλίων, σε περίπτωση συγχορήγησης. Ορισμένες φαρμακοδυναμικές μελέτες δείχνουν ότι όταν λαμβάνονται μεμονωμένες δόσεις ιβουπροφαίνης 400 mg εντός 8 ωρών πριν ή εντός 30 λεπτών μετά από δοσολογία ακετυλοσαλικυλικού οξέος άμεσης αποδέσμευσης (81 mg), παρουσιάζεται μειωμένη επίδραση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στον σχηματισμό θρομβοξάνης ή στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Παρόλο που υπάρχουν αβεβαιότητες όσον αφορά την παρέκταση αυτών των δεδομένων σε κλινικές συνθήκες, η πιθανότητα μείωσης της καρδιοπροστατευτικής δράσης της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος από την τακτική και μακροχρόνια χρήση ιβουπροφαίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Καμία κλινικά σχετική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή με την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της παρακεταμόλης εξακολουθεί να μην είναι απολύτως καθορισμένος. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις που υποστηρίζουν την υπόθεση της κεντρικής αντιαλγισθητικής δράσης. Μια σειρά από βιοχημικές μελέτες υποδεικνύουν αναστολή της κεντρικής δραστηριότητας του COX-2. Η παρακεταμόλη δύναται επίσης να διεγείρει τη δραστηριότητα των καθοδικών μονοπατιών 5-υδροξυτρυπταμίνης (σεροτονίνης), τα οποία αναστέλλουν τη μετάδοση αντιαλγισθητικών σημάτων στον νωτιαίο μυελό. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η παρακεταμόλη είναι ένας πολύ αδύναμος αναστολέας των περιφερειακών ισοενζύμων COX-1 και 2.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της ιβουπροφαίνης και της παρακεταμόλης έχει καταδειχθεί στον πόνο που σχετίζεται με την κεφαλαλγία, τον οδοντικό πόνο, τη δυσμηνόρροια και τον πυρετό. Επιπλέον, έχει δειχθεί αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με πόνο και πυρετό που σχετίζονται με κρυολόγημα και γρίπη, καθώς και σε μοντέλα πόνου όπως ο πονόλαιμος, ο μυϊκός πόνος ή ο τραυματισμός μαλακών ιστών και η οσφυαλγία.

Το προϊόν αυτό ενδείκνυται ιδιαίτερα για τον πόνο που απαιτεί ισχυρότερη αναλγητική δράση από αυτή που προσφέρει μόνη της η ιβουπροφαίνη 400 mg ή η παρακεταμόλη 1000 mg, και ταχύτερη ανακούφιση από τον πόνο σε σχέση με την ιβουπροφαίνη.

### **Σύνοψη κλινικών δεδομένων 2 δισκίων**

Έχουν διεξαχθεί τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με τον συνδυασμό, χρησιμοποιώντας το μοντέλο οξέος πόνου για τον μετεγχειρητικό οδοντικό πόνο. Οι μελέτες δείχνουν ότι:

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης 200 mg/500 mg παρέχουν αποτελεσματικότερη ανακούφιση από τον πόνο σε σχέση με την παρακεταμόλη 1000 mg ( $p < 0,0001$ ) και την ιβουπροφαίνη 400 mg ( $p < 0,05$ ), η οποία είναι κλινική και στατιστικά σημαντική.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης 200 mg/500 mg έχουν ταχεία έναρξη δράσης, με «επιβεβαιωμένη αισθητή ανακούφιση από τον πόνο» σε διάμεσο χρονικό διάστημα 18,3 λεπτών. Η έναρξη δράσης ήταν σημαντικά ταχύτερη σε σχέση με την ιβουπροφαίνη 400 mg (23,8 λεπτά,  $p = 0,0015$ ). Η «ουσιαστική ανακούφιση από τον πόνο» για τα δισκία ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης 200 mg/500 mg επιτεύχθηκε σε διάμεσο χρονικό διάστημα 44,6 λεπτών, το οποίο ήταν σημαντικά μικρότερο σε σχέση με την ιβουπροφαίνη 400 mg (70,5 λεπτά,  $p < 0,0001$ ).
- Η διάρκεια της αναλγησίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης 200 mg/500 mg (9,1 ώρες), σε σύγκριση με την παρακεταμόλη 500 mg (4 ώρες) ή 1000 mg (5 ώρες).
- Η συνολική αξιολόγηση της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης από τους συμμετέχοντες έδειξε υψηλά επίπεδα ικανοποίησης, καθώς το 93,2% εξ αυτών βαθμολόγησαν τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης 200 mg/500 mg ως «καλά», «πολύ καλά» ή «εξαιρετικά» στην επίτευξη της ανακούφισης από τον πόνο. Το σταθερό συνδυαστικό προϊόν είχε σημαντικά καλύτερες επιδόσεις σε σύγκριση με την παρακεταμόλη 1000 mg ( $p < 0,0001$ ).

Έχει διεξαχθεί μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης 200 mg/500 mg για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου στο γόνατο. Η μελέτη έδειξε ότι:

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης 200 mg/500 mg παρέχουν αποτελεσματικότερη ανακούφιση από τον πόνο σε σχέση με την παρακεταμόλη 1000 mg σε βραχυχρόνια ( $p < 0,01$ ) και μακροχρόνια θεραπεία ( $p < 0,01$ ).
- Η συνολική αξιολόγηση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης 200 mg/500 mg από τους συμμετέχοντες έδειξε υψηλά επίπεδα ικανοποίησης, καθώς το 60,2% εξ αυτών βαθμολόγησαν το προϊόν ως «καλό» ή «εξαιρετικό» ως μακροχρόνια θεραπεία για τον πόνο στο γόνατο. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200 mg/500 mg είχαν σημαντικά καλύτερες επιδόσεις σε σχέση με την παρακεταμόλη 1000 mg ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η ιβουπροφαίνη απορροφάται καλά από τη γαστρεντερική οδό και δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η ιβουπροφαίνη διαχέεται στο αρθρικό υγρό. Τα επίπεδα ιβουπροφαίνης στο πλάσμα από δισκία ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης 200 mg/500 mg ανιχνεύονται από τα 5 λεπτά και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών μετά την κατάποση με άδειο στομάχι. Στις περιπτώσεις όπου τα δισκία ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης 200 mg/500 mg ελήφθησαν με τροφή, τα μέγιστα επίπεδα ιβουπροφαίνης στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα και καθυστερημένα κατά ένα διάμεσο χρονικό διάστημα 25 λεπτών, αλλά ο συνολικός βαθμός της απορρόφησης ήταν ισοδύναμος.

### Βιομετασχηματισμός

Η ιβουπροφαίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε δύο μείζονες μεταβολίτες με κύρια οδό αποβολής τους νεφρούς, είτε ως έχει είτε ως μείζονα συζεύγματα, σε συνδυασμό με μια αμελητέα ποσότητα άθικτης ιβουπροφαίνης. Η αποβολή μέσω του νεφρού είναι ταχεία και πλήρης. Ο χρόνος ημιζωής αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Σε περιορισμένες μελέτες, η ιβουπροφαίνη ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις.

Δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στο φαρμακοκινητικό προφίλ της ιβουπροφαίνης στους ηλικιωμένους.

Η παρακεταμόλη απορροφάται άμεσα από το γαστρεντερικό σύστημα. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα στις συνήθεις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, ωστόσο αυτό εξαρτάται από τη δόση. Τα επίπεδα παρακεταμόλης στο πλάσμα από δισκία ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης 200 mg/500 mg ανιχνεύονται από τα 5 λεπτά και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 0,5-0,67 ωρών μετά την κατάποση με άδειο στομάχι. Στις περιπτώσεις όπου τα δισκία ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης 200 mg/500 mg ελήφθησαν με τροφή, τα μέγιστα επίπεδα παρακεταμόλης στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα και καθυστερημένα κατά ένα διάμεσο χρονικό διάστημα 55 λεπτών, αλλά ο συνολικός βαθμός της απορρόφησης ήταν ισοδύναμος.

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα ως γλυκουρονίδια και θεικές ενώσεις ενώ το 10% περίπου αντιστοιχεί σε συζεύγματα γλουταθειόνης. Ένα ποσοστό κάτω του 5% απεκκρίνεται ως αμετάβλητη παρακεταμόλη. Ο χρόνος ημιζωής αποβολής είναι περίπου 3 ώρες.

Ένας ελάσσων υδροξυλιωμένος μεταβολίτης, ο οποίος παράγεται συνήθως σε πολύ μικρές

ποσότητες από οξειδάσες μικτής λειτουργίας στο ήπαρ και αποτοξινώνεται μέσω σύζευξης με ηπατική γλουταθειόνη, μπορεί να συσσωρευτεί ακολούθως της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης και να προκαλέσει ηπατική βλάβη.

Δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στο φαρμακοκινητικό προφίλ της παρακεταμόλης στους ηλικιωμένους.

Η βιοδιαθεσιμότητα και τα φαρμακοκινητικά προφίλ της ιβουπροφαίνης και της παρακεταμόλης που λαμβάνονται με τη μορφή αυτού του προϊόντος δεν τροποποιούνται όταν το προϊόν χορηγείται σε συνδυασμό ως εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη δόση.

Το προϊόν αυτό παρασκευάζεται χρησιμοποιώντας μια τεχνολογία, η οποία απελευθερώνει ταυτόχρονα ιβουπροφαίνη και παρακεταμόλη, έτσι ώστε τα δραστικά συστατικά να προκαλούν συνδυαστική δράση.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα τοξικολογικό προφίλ ασφάλειας της ιβουπροφαίνης και της παρακεταμόλης έχει τεκμηριωθεί σε πειράματα σε ζώα και στους ανθρώπους από την εκτεταμένη κλινική εμπειρία. Δεν υπάρχουν νέα προκλινικά δεδομένα ενδιαφέροντος για τον συνταγογράφο, επιπροσθέτως των ήδη υφιστάμενων δεδομένων που παρουσιάζονται στην παρούσα Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Άμυλο αραβοσίτου  
Κροσποβιδόνη (Τύπου Α)  
Διοξείδιο του πυριτίου, κolloειδές άνυδρο  
Ποβιδόνη Κ-30  
Άμυλο, προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου)  
Τάλκης  
Στεατικό οξύ (50)

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Λευκού χρώματος Opadry Π 85F18422 που αποτελείται από:  
Πολύ(βινυλική αλκοόλη)  
Τάλκης  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από αλουμίνιο-PVC/PVDC σε κουτιά των 6, 10, 12, 18, 20 & 24 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

WIN MEDICA A.E  
Οιδίποδος 1-3 & παράδρομος Αττικής οδού 33-35  
15238 Χαλάνδρι, Αττική  
Τηλέφωνο: +30 210 7488821  
Φαξ: +30 210 7488827  
E-mail: [info@winmedica.gr](mailto:info@winmedica.gr)

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ελλάδα: 17711/24-02-2023  
Κύπρος: 023587

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ελλάδα:  
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14/07/2020  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Κύπρος:  
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21/01/2022  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

29/02/2024