**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Brufen Plus® 400 mg/30 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει:

Δραστικές ουσίες: ιβουπροφαίνη 400 mg και ημιυδρική φωσφορική κωδεΐνη 30 mg

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Περιγραφή του προϊόντος: λευκό, επίμηκες, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, περίπου 17 mm x 8 mm x 6,6 mm

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Brufen Plus ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας έντασης πόνου σε ενήλικες, σε περίπτωση που δεν ανακουφίζεται ικανοποιητικά από άλλα αναλγητικά, όπως η παρακεταμόλη ή η ιβουπροφαίνη.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

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

***Ενήλικες***

Ένα δισκίο κάθε 4 έως 6 ώρες. Η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 6 δισκία (2400 mg ιβουπροφαίνης/180 mg ημιυδρικής φωσφορικής κωδεΐνης) σε διάστημα 24 ωρών.

***Ηλικιωμένοι***

Δεν απαιτούνται ειδικές τροποποιήσεις της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς, εκτός εάν υπάρχει νεφρική ή η ηπατική δυσλειτουργία ή αυξημένη πιθανότητα ευαισθησίας στις κεντρικές επιδράσεις των οπιοειδών ή συμπτώματα υπερτροφίας του προστάτη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η δοσολογία θα πρέπει να καθορίζεται ανά ασθενή.

***Παιδιά και έφηβοι***

Το Brufen Plus δε συνιστάται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

***Νεφρική δυσλειτουργία***

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και η νεφρική λειτουργία να παρακολουθείται (για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια βλ. παράγραφο 4.3).

***Ηπατική δυσλειτουργία***

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη (για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια βλ. παράγραφο 4.3).

Τρόπος χορήγησης

Το φάρμακο αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια των γευμάτων ή με τροφή, προκειμένου να αποφευχθεί η γαστρεντερική δυσφορία. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει ενοχλήσεις κατά την πέψη, πρέπει να συμβουλεύεται το γιατρό του πριν λάβει το φάρμακο αυτό.

Πάρτε τα δισκία Brufen Plus με ένα ποτήρι νερό. Τα δισκία Brufen Plus πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δεν πρέπει να μασώνται, να σπάζονται, να θρυμματίζονται ή να πιπιλίζονται για να αποφευχθεί η δυσφορία του στόματος και ο ερεθισμός του λαιμού.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην ιβουπροφαίνη, στην κωδεΐνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Ενεργό ή ιστορικό υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους/αιμορραγίας (δύο ή περισσότερα επεισόδια αποδεδειγμένου έλκους ή αιμορραγίας).

Ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή διάτρησης που σχετίζεται με παλιότερη θεραπεία με ΜΣΑΦ (Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα).

Το Brufen Plus δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει άσθμα, κνίδωση ή αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων ΜΣΑΦ.

Σοβαρό άσθμα ή αναπνευστική ανεπάρκεια.

Χρόνια δυσκοιλιότητα.

Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία IV κατά NYHA).

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (σπειραματική διήθηση μικρότερη από 30 ml/min).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ή εντερική αιμορραγία.

Το Brufen Plus δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Γυναίκες κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.6).

Ασθενείς για τους οποίους είναι γνωστό ότι έχουν υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6.

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

***Γενικές προειδοποιήσεις***

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο έλκους ή αιμορραγίας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη μικρότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη χρονική περίοδο που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλέπε παράγραφο 4.2 και τους κινδύνους στο γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα παρακάτω).

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η ιβουπροφαίνη μπορεί να καλύψει τα συμπτώματα λοίμωξης.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από ΜΣΑΦ, ειδικά γαστρεντερική αιμορραγία και διάτρηση, τα οποία μπορεί να αποβούν μοιραία.

Η κωδεΐνη μπορεί να προκαλέσει σύγχυση και υπερκαταστολή στους ηλικιωμένους. Αυτές οι ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Το Brufen Plus πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υπόταση, υποθυρεοειδισμό, προδιάθεση για σπασμούς, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση ή τραύμα στο κεφάλι.

Το Brufen Plus πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άτομα με ηπατική, νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς η χρήση των ΜΣΑΦ μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς, η δόση του φαρμάκου πρέπει να είναι η ελάχιστη και η ηπατική και νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Η ταυτόχρονη χρήση αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται.

***Μεταβολισμός μέσω του CYP2D6***

Η κωδεΐνη μεταβολίζεται από το ένζυμο του ήπατος CYP2D6 σε μορφίνη, τον ενεργό μεταβολίτη της. Εάν ένας ασθενής έχει ανεπάρκεια ή παντελή έλλειψη του ενζύμου δεν θα επιτευχθεί επαρκής αναλγητική δράση. Εκτιμήσεις δείχνουν ότι μέχρι το 7% του πληθυσμού των Καυκασίων μπορεί να έχει αυτή την ανεπάρκεια. Ωστόσο, εάν ο ασθενής έχει εκτεταμένη ή υπερταχεία μεταβολική ικανότητα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών τοξικότητας από οπιοειδή, ακόμη και σε συνήθεις συνταγογραφούμενες δόσεις. Οι ασθενείς αυτοί μετατρέπουν την κωδεΐνη σε μορφίνη ταχέως, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται υψηλότερα από τα αναμενόμενα επίπεδα μορφίνης στον ορό.

Τα γενικά συμπτώματα της τοξικότητας από οπιοειδή περιλαμβάνουν σύγχυση, υπνηλία, επιφανειακή αναπνοή, συσταλμένες κόρες, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα και έλλειψη όρεξης. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα καταστολής του κυκλοφορικού και αναπνευστικού, τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και πολύ σπάνια θανατηφόρα.

Εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της υπερταχείας μεταβολικής ικανότητας σε διαφορετικούς πληθυσμούς συνοψίζονται παρακάτω:

|  |  |
| --- | --- |
| **Πληθυσμός** | **Επιπολασμός %** |
| Αφρικανοί/Αιθίοπες | 29% |
| Αφρο-αμερικάνοι | 3,4% έως 6,5% |
| Ασιάτες | 1,2% έως 2% |
| Καυκάσιοι | 3,6% έως 6,5% |
| Έλληνες | 6,0% |
| Ούγγροι | 1,9% |
| Βορειοευρωπαίοι | 1%-2% |

***Γυναικεία γονιμότητα***

Η χρήση του Brufen Plus μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα και δεν συνιστάται για τις γυναίκες που προσπαθούν να μείνουν έγκυες. Η διακοπή της θεραπείας με Brufen Plus πρέπει να εξετάζεται εάν η γυναίκα έχει πρόβλημα να συλλάβει ή ελέγχεται για υπογονιμότητα.

***Γαστρεντερική αιμορραγία, εξέλκωση και διάτρηση***

Γαστρεντερική αιμορραγία, εξέλκωση ή διάτρηση, που μπορεί να αποβούν μοιραία, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων.

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας, εξέλκωσης ή διάτρησης είναι μεγαλύτερος με την αύξηση των δόσεων των ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδιαίτερα αν αυτό συνδέεται με αιμορραγία ή διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.3), και στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αρχίσουν τη θεραπεία με την ελάχιστη διαθέσιμη δόση.

Η συγχορήγηση με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) πρέπει να εξετάζεται για αυτούς τους ασθενείς, όπως και για ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονα χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων φαρμάκων τα οποία είναι πιθανό να προκαλέσουν αύξηση του γαστρεντερικού κινδύνου (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης και άλλων ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), πρέπει να αποφεύγεται λόγω του αυξημένου κινδύνου εξέλκωσης ή αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα κοιλιακά συμπτώματα (ιδιαίτερα γαστρεντερική αιμορραγία), ειδικά στα αρχικά στάδια της θεραπείας.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο εξέλκωσης ή αιμορραγίας, όπως από του στόματος κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, συνιστάται προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν παρουσιαστεί γαστρεντερικό έλκος ή αιμορραγία, ο ασθενής πρέπει να διακόψει τη χρήση Brufen Plus.

Τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό νόσου του γαστρεντερικού συστήματος (π.χ. ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn), καθώς αυτές οι νόσοι μπορεί να επιδεινωθούν (βλ. παράγραφο 4.8).

Η κωδεΐνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νόσο των χοληφόρων, συμπεριλαμβανομένης της οξείας παγκρεατίτιδας, καθώς η κωδεΐνη μπορεί να προκαλέσει σπασμό του σφιγκτήρα του Oddi και να μειώσει τις εκκρίσεις της χολής και του παγκρέατος.

***Καρδιαγγειακές και εγκεφαλοαγγειακές επιδράσεις***

Σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή ήπιου έως μέτριου βαθμού συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια απαιτείται κατάλληλη παρακολούθηση (και συμβουλή), καθώς έχουν αναφερθεί κατακράτηση υγρών, υπέρταση και οίδημα, σε συνδυασμό με θεραπεία ΜΣΑΦ.

Κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση της ιβουπροφαίνης, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις (2400 mg/ημέρα), μπορεί να σχετίζεται με μία μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θρομβωτικών αρτηριακών συμβάντων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Συνολικά, οι επιδημιολογικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι οι χαμηλές δόσεις ιβουπροφαίνης (π.χ. ≤1200 mg/ημέρα) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προμβωτικών αρτηριακών συμβάντων.

Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-III), διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο και/ή εγκεφαλοαγγειακή νόσο πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ιβουπροφαίνη κατόπιν προσεκτική αξιολόγησης, ενώ πρέπει να αποφεύγονται οι υψηλές δόσεις (2400 mg/ημέρα).

Απαιτείται επίσης προσεκτική αξιολόγηση πριν την έναρξη μακροπρόθεσμης θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα), ιδιαίτερα εάν απαιτείται η χορήγηση υψηλών δόσεων ιβουπροφαίνης (2400mg/ημέρα).

***Επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα***

Το Brufen Plus πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με άσθμα λόγω της κωδεΐνης και της ιβουπροφαίνης που περιέχει. Η ιβουπροφαίνη μπορεί να επάγει συμπτώματα του άσθματος, ιδιαίτερα σε άτομα με υπερευαισθησία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Όπως και άλλα οπιοειδή, η κωδεΐνη μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή. Τα αποτελέσματα κυμαίνονται από ήπια συμπτώματα έως απειλητικούς για τη ζωή σπασμούς των αναπνευστικών μυών.

***Επιδράσεις των οπιοειδών***

Η κωδεΐνη μπορεί να προκαλέσει εξάρτηση. Κατά τη μακροχρόνια χρήση μπορεί να αναπτυχθεί φυσική εξάρτηση, καθώς επίσης μπορεί να προκύψει διασταυρούμενη ανοχή σε άλλα οπιοειδή. Εξαιτίας της πιθανότητας ανάπτυξης της φυσικής εξάρτησης στην κωδεΐνη, η μακροχρόνια χρήση δε συνιστάται.

Σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εξάρτησης σε χημικές ουσίες συνιστάται προσοχή.

Σε ασθενείς με διαταραχές εθισμού συνιστάται προσοχή.

Η χρόνια χρήση οπιοειδών, συμπεριλαμβανομένης της κωδεΐνης, μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει χρόνια δυσκοιλιότητα, δεδομένου ότι, αν και αναπτύσσεται το επίπεδο της ανοχής στη δράση των οπιούχων στις κινήσεις του εντέρου, οι ασθενείς που λαμβάνουν οπιούχα για τη θεραπεία μίας χρόνιας κατάστασης συνεχίζουν να υποφέρουν από δυσκοιλιότητα.

***Δερματολογικές επιδράσεις***

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από τις οποίες είναι θανατηφόρες, που περιλαμβάνουν την αποφολιδωτική δερματίτιδα, το σύνδρομο Stevens-Johnson και την τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την πρώιμη φάση της θεραπείας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας. Η χρήση του Brufen Plus πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή άλλων συμπτωμάτων υπερευαισθησίας.

***Νεφρικές επιδράσεις***

Σε ασθενείς με σημαντική αφυδάτωση θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με ιβουπροφαίνη.

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η μακροχρόνια χορήγηση της ιβουπροφαίνης έχει οδηγήσει σε νέκρωση των νεφρικών θηλών και άλλες νεφρικές παθολογικές αλλαγές. Νεφρική τοξικότητα έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους οι νεφρικές προσταγλανδίνες έχουν αντισταθμιστικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής νεφρικής αιμάτωσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χορήγηση ενός ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει μια δοσοεξαρτώμενη μείωση στο σχηματισμό των προσταγλανδινών, και δευτερευόντως στη νεφρική ροή του αίματος που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια. Ασθενείς σε μεγαλύτερο κίνδυνο αυτής της αντίδρασης είναι εκείνοι με νεφρική δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, εκείνοι που λαμβάνουν διουρητικά και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αναστολείς ΜΕΑ) και οι ηλικιωμένοι. Η διακοπή της θεραπείας με ΜΣΑΦ συνήθως ακολουθείται από επαναφορά στην κατάσταση πριν τη θεραπεία.

***Αιματολογικές επιδράσεις***

Η ιβουπροφαίνη, όπως και άλλα ΜΣΑΦ, μπορεί να αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και έχει δειχθεί ότι παρατείνει το χρόνο ροής σε φυσιολογικά άτομα.

Το Brufen Plus πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία. Ο χρόνος προθρομβίνης πρέπει να παρακολουθείται καθημερινά για τις πρώτες ημέρες της συνδυασμένης θεραπείας.

***Άσηπτη μηνιγγίτιδα***

Άσηπτη μηνιγγίτιδα έχει παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιβουπροφαίνη. Αν και είναι ίσως πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και συναφών νόσων του συνδετικού ιστού, έχει αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν κάποια υποκείμενη χρόνια ασθένεια.

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

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα καθώς έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις σε ορισμένους ασθενείς:

Διουρητικά, β-αποκλειστές, αναστολείς ΜΕΑ και ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης ΙΙ: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την υποτασική δράση των διουρητικών, των β-αποκλειστών και άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων. Τα διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της νεφροτοξικότητας των ΜΣΑΦ. Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση ενός αναστολέα ΜΕΑ, β-αναστολέα ή ανταγωνιστή της αγγειοτενσίνης ΙΙ και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός των ΜΣΑΦ και των αναστολέων ACE, των β-αποκλειστών ή των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης ΙΙ πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και στη συνέχεια να γίνεται περιοδικά.

Τα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Αντιπηκτικά: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν τη δράση των αντιπηκτικών, π.χ. της βαρφαρίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες: Τα ΜΣΑΦ δεν πρέπει να συνδυάζονται με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, όπως η τικλοπιδίνη, εξαιτίας της πρόσθετης αναστολής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs): Τόσο οι SSRIs όσο και τα ΜΣΑΦ συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, π.χ. από το γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται με τη συνδυασμένη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4). Ο μηχανισμός μπορεί ενδεχομένως να συνδέεται με μειωμένη πρόσληψη σεροτονίνης στα αιμοπετάλια.

Μεθοτρεξάτη: Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της ιβουπροφαίνης, μπορεί να αναστείλουν την απέκκριση της μεθοτρεξάτης και να μειώσουν την κάθαρση της μεθοτρεξάτης.

Αμινογλυκοσίδες: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αποβολή των αμινογλυκοσιδών.

Καρδιακές γλυκοσίδες: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να επιδεινώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια, να επηρεάσουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και να αυξήσουν τα επίπεδα των καρδιακών γλυκοσιδών στο πλάσμα.

Διγοξίνη: Η ιβουπροφαίνη καθυστερεί τη νεφρική κάθαρση της διγοξίνης, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις διγοξίνης στον ορό.

Λίθιο: Η ιβουπροφαίνη μειώνει τη νεφρική κάθαρση του λιθίου, η οποία οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις λιθίου στο πλάσμα.

Κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους: Η νεφροτοξικότητα μπορεί να αυξηθεί καθώς η ιβουπροφαίνη επηρεάζει τη νεφρική κυκλοφορία.

Κορτικοστεροειδή: Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος έλκους ή αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.4).

Χολεστυραμίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης και χολεστυραμίνης μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της ιβουπροφαίνης στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ωστόσο, η κλινική σημασία είναι άγνωστη.

Εκχύλισμα Ginkgo biloba: Ταυτόχρονη χρήση με ιβουπροφαίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας με ΜΣΑΦ.

Μιφεπριστόνη: Λόγω των αντι-προσταγλαδινικών ιδιοτήτων των ΜΣΑΦ μπορεί θεωρητικά να παρατηρηθεί μείωση στην αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Περιορισμένες ενδείξεις υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση των ΜΣΑΦ κατά την ημέρα της χορήγησης της προσταγλανδίνης δεν επηρεάζει αρνητικά τα αποτελέσματα της μιφεπριστόνης ή της προσταγλανδίνης επί της τραχηλικής ωρίμανσης ή συσταλτικότητας της μήτρας και δε μειώνει την κλινική αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής διακοπής της κύησης.

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης: Αγωνιστές οπιούχων μπορεί να ενισχύσουν τη δράση των αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επίδρασης στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στην καταστολή της αναπνοής.

Αναστολείς του CYP2D6: Οι αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. κινιδίνη) μειώνουν το σχηματισμό της μορφίνης από κωδεΐνη. Η αναλγητική δράση της κωδεΐνης μπορεί να μειωθεί σημαντικά.

Κινολόνες: Στοιχεία από ζώα δείχνουν ότι τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο σπασμών που σχετίζονται με κινολόνες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ και κινολόνες μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σπασμών.

Σουλφονυλουρίες: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να ενισχύσουν τη δράση των σουλφονυλουριών. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν σουλφονυλουρίες και ιβουπροφαίνη.

Ζιδοβουδίνη: Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας όταν χορηγούνται ΜΣΑΦ μαζί με ζιδοβουδίνη. Υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου αιμάρθρων και αιματώματος σε HIV θετικούς αιμορροφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ζιδοβουδίνη και ιβουπροφαίνη.

Αναστολείς του CYP2C9: Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης με αναστολείς του CYP2C9 μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην ιβουπροφαίνη (υπόστρωμα του CYP2C9). Σε μια μελέτη με βορικοναζόλη και φλουκοναζόλη (αναστολείς CYP2C9), έχει αποδειχθεί αυξημένη έκθεση S(+)‑ιβουπροφαίνης κατά περίπου 80 έως 100%. Μείωση της δόσης ιβουπροφαίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ισχυροί αναστολείς CYP2C9 χορηγούνται ταυτόχρονα, ιδιαίτερα όταν υψηλή δόση ιβουπροφαίνης χορηγείται είτε με βορικοναζόλη ή με φλουκοναζόλη.

Αναστολείς του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος: Η δράση των αναστολέων του ΚΝΣ (άλλα οπιοειδή, αντιισταμινικά, αγχολυτικά, καταπραϋντικά, υπνωτικά, αντιψυχωτικά, νευροληπτικά, συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ), μπορεί να ενισχυθεί από την κωδεΐνη.

Αντιχολινεργικά: Αντιχολινεργικά ή άλλα φάρμακα με αντιχολινεργική δράση όταν χρησιμοποιούνται παράλληλα με οπιοειδή αναλγητικά, συμπεριλαμβανομένης της κωδεΐνης, μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο κατακράτησης ούρων και/ή σοβαρή δυσκοιλιότητα, που μπορεί να οδηγήσει σε παραλυτικό ειλεό.

Αλκοόλ: Μπορεί να αυξήσει την κατασταλτική δράση της κωδεΐνης.

Αναστολείς COX-2 και τα άλλα ΜΣΑΦ: Η ταυτόχρονη χρήση με άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2, πρέπει να αποφεύγεται λόγω της πιθανότητας αθροιστικών δράσεων.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος γενικά αντενδείκνυται λόγω του ενδεχομένου αυξημένης εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη πιθανόν να αναστείλει ανταγωνιστικά την επίδραση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων όταν τα δύο φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα. Παρόλο που υπάρχουν ασάφειες ως προς την παρέκταση των εν λόγω δεδομένων σε κλινικές συνθήκες, δεν αποκλείεται η πιθανότητα ότι η τακτική, μακροπρόθεσμη χρήση της ιβουπροφαίνης ενδέχεται να συμβάλει στη μείωση της καρδιοπροστατευτικής επίδρασης του ακετυλοσαλικυλικού οξέος χαμηλής δοσολογίας. Δεν υπάρχει το ενδεχόμενο κλινικά σχετικής επίδρασης από την περιστασιακή χρήση της ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Η χρήση της ιβουπροφαίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν συνιστάται καθώς η ασφάλεια του φαρμάκου δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

***Εγκυμοσύνη***

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την εγκυμοσύνη και/ή την ανάπτυξη του εμβρύου/νεογνού. Στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής δυσμορφίας και γαστρόσχισης μετά από χρήση ενός αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών στην αρχή της εγκυμοσύνης. Ο απόλυτος κίνδυνος για καρδιαγγειακή δυσμορφία ήταν αυξημένος σε ποσοστό λιγότερο από 1% έως περίπου 1,5%. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε ζώα, η χορήγηση ενός αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδινών έχει δειχθεί ότι οδηγεί σε αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση και θνησιμότητα του εμβρύου/νεογνού. Επιπλέον, αυξημένες επιπτώσεις διαφόρων δυσπλασιών, περιλαμβανομένων και των καρδιαγγειακών, έχουν αναφερθεί σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε αναστολέας της σύνθεσης των προσταγλανδινών κατά την περίοδο της οργανογένεσης.

Κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης το Brufen Plus δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν το Brufen Plus χρησιμοποιείται από μία γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει, ή κατά τη διάρκεια του πρώτου και δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης, η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν πιο χαμηλή και η διάρκεια της θεραπείας όσο το δυνατόν πιο μικρή.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν:

Το έμβρυο σε

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρη σύγκλειση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση),

- νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγοϋδράμνιο.

Τη μητέρα και το νεογνό, κατά το τέλος της κύησης, σε

- πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, μία αντι- συσσωρευτική δράση που μπορεί να συμβεί ακόμα και σε πολύ χαμηλές δόσεις,

- αναστολή των συσπάσεων της μήτρας, με αποτέλεσμα καθυστερημένο ή παρατεταμένο τοκετό.

Η κωδεΐνη μπορεί να παρατείνει τον τοκετό. Η κωδεΐνη σε υψηλές δόσεις κοντά στον τοκετό μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή του νεογνού. Δεν προτείνεται να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του τοκετού, εάν το μωρό είναι πρόωρο. Τα οπιοειδή αναλγητικά διαπερνούν το φραγμό του πλακούντα. Η κωδεΐνη μπορεί να προκαλέσει στο νεογνό σύνδρομο στέρησης σε περίπτωση χορήγησης φαρμάκων που περιέχουν κωδεΐνη κατά τις ημέρες πριν από τον τοκετό. Για το λόγο αυτό συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των νεογνών των οποίων οι μητέρες έλαβαν οπιούχα κατά τη διάρκεια του τοκετού (FDA κατηγορία Γ) (εάν η αναπνευστική καταστολή είναι σοβαρή, μπορεί να απαιτηθεί χορήγηση ναλοξόνης).

Κατά συνέπεια, το Brufen Plus αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης.

***Θηλασμός***

Τόσο η ιβουπροφαίνη όσο και η κωδεΐνη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Η κωδεΐνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε κανονικές θεραπευτικές δόσεις, η κωδεΐνη και ο ενεργός μεταβολίτης της μπορεί να υπάρχουν στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλές δόσεις και είναι απίθανο να επηρεάσουν δυσμενώς το θηλάζον βρέφος. Ωστόσο, εάν ο ασθενής έχει υπερταχεία μεταβολική ικανότητα μέσω του CYP2D6, τα υψηλότερα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη, της μορφίνης, μπορεί να είναι παρόντα στο μητρικό γάλα και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε συμπτώματα τοξικότητας οπιοειδούς στο βρέφος, τα οποία μπορούν να αποβούν μοιραία.

***Γονιμότητα***

Η χρήση της ιβουπροφαίνης μπορεί να βλάψει τη γονιμότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που έχουν δυσκολίες να συλλάβουν ή που υποβάλλονται σε έλεγχο για στειρότητα, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της ιβουπροφαίνης.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, υπνηλία, κόπωση και διαταραχές της όρασης είναι πιθανό να εμφανιστούν μετά τη λήψη ΜΣΑΦ. Καταστολή με διαφορετικό χρόνο αντίδρασης μπορεί να συμβεί λόγω της κωδεΐνης. Εάν αυτό συμβεί, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσης. Πεπτικά έλκη, διάτρηση ή αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, μερικές φορές θανατηφόρες, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, μπορεί να εμφανισθούν (βλ. παράγραφο 4.4). Ναυτία, εμετός, διάρροια, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μέλαινα, αιματέμεση, ελκώδης στοματίτιδα, επιδείνωση της κολίτιδας και της νόσου του Crohn (βλ. παράγραφο 4.4) έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση. Λιγότερο συχνά, έχει παρατηρηθεί γαστρίτιδα.

Υπερευαισθησία: Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας μετά τη θεραπεία με ΜΣΑΦ. Αυτά μπορεί να αποτελούνται από (α) μη ειδικές αλλεργικές αντιδράσεις και αναφυλαξία, (β) αντίδραση της αναπνευστικής οδού που περιλαμβάνει άσθμα, επιδεινούμενο άσθμα, βρογχόσπασμο ή δύσπνοια, ή (γ) ανάμικτες διαταραχές του δέρματος, συμπεριλαμβανομένων εξανθημάτων διαφόρων τύπων, κνησμού, κνίδωσης, πορφύρας, αγγειοοιδήματος και, σπανιότερα, απολεπιστικών και πομφολυγωδών δερματοπαθειών (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και του πολύμορφου ερυθήματος).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς σχετίζονται με την ιβουπροφαίνη εμφανίζονται ανά συχνότητα σύμφωνα με τη συνθήκη MedDRA και ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Οι ακόλουθες ομάδες συχνοτήτων χρησιμοποιούνται: Πολύ συχνές (≥1/10), Συχνές (≥1/100 έως <1/10), Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

***Ανεπιθύμητες αντιδράσεις της ιβουπροφαίνης***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα** | **Συχνότητα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Όχι συχνές | Ρινίτιδα |
| Σπάνιες | Μηνιγγίτιδα άσηπτη |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Όχι συχνές | Λευκοπενία, θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία και αιμολυτική αναιμία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Σπάνιες | Αναφυλακτική αντίδραση |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Όχι συχνές | Αϋπνία, άγχος |
| Σπάνιες | Κατάθλιψη, συγχυτική κατάσταση |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Συχνές | Κεφαλαλγία, ζάλη |
| Όχι συχνές | Παραισθησία, υπνηλία |
| Σπάνιες | Οπτική νευρίτιδα |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Όχι συχνές | Οπτική δυσλειτουργία |
| Σπάνιες | Τοξική οπτική νευροπάθεια |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Όχι συχνές | Μείωση της ακουστικής οξύτητας |
| Σπάνιες | Εμβοές, ίλιγγος |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Όχι συχνές | Βρογχικό άσθμα, βρογχόσπασμος, δύσπνοια |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Συχνές | Δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, μέλαινα, αιματέμεση, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα |
| Όχι συχνές | Γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρικό έλκος, εξέλκωση του στόματος, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα |
| Πολύ σπάνιες | Παγκρεατίτιδα |
| Μη γνωστές | Κολίτιδα και νόσος του Crohn |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Όχι συχνές | Ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική |
| Σπάνιες | Κάκωση ήπατος |
| Πολύ σπάνιες | Ηπατική ανεπάρκεια |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Συχνές | Εξάνθημα |
| Όχι συχνές | Κνίδωση, κνησμός, πορφύρα, αγγειοοίδημα, αντίδραση από φωτοευαισθησία |
| Πολύ σπάνιες | Πομφολυγώδεις δερματοπάθειες, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και του πολύμορφου ερυθήματος |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Όχι συχνές | Διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων, νεφρωσικό σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Συχνές | Κόπωση |
| Σπάνιες | Οίδημα |

Κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση της ιβουπροφαίνης, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις (2400mg/ημέρα), μπορεί να σχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θρομβωτικών αρτηριακών επεισοδίων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (βλ. παράγραφο 4.4).

Έλκη, διάτρηση ή αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα μπορούν μερικές φορές να είναι μοιραία, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ιβουπροφαίνη μπορεί να προκαλέσει παράταση του χρόνου ροής μέσω ανάστροφης αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων όπου έχει αναφερθεί άσηπτη μηνιγγίτιδα, έχει υπάρξει κάποια μορφή υποκείμενης αυτοάνοσης νόσου (ειδικότερα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και συναφείς νόσοι του συνδετικού ιστού).

Οίδημα, υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και επιδείνωση της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn έχουν αναφερθεί σε σχέση με την αγωγή με ΜΣΑΦ.

***Ανεπιθύμητες αντιδράσεις των οπιοειδών***

Η κωδεΐνη μπορεί να έχει τις τυπικές αντιδράσεις των οπιοειδών. Η παρουσία και η σοβαρότητα αυτών των συμπτωμάτων εξαρτάται από τη δόση που χρησιμοποιείται, τη διάρκεια της θεραπείας και την ατομική ευαισθησία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου*

Βρογχόσπασμος, αναπνευστική καταστολή

*Ψυχιατρικές διαταραχές*

Σύγχυση

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Συχνές: ζάλη, καταστολή και υπνηλία, εξασθένιση

*Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος*

Συχνές: δυσκοιλιότητα, ναυτία και έμετος

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

Εξάνθημα, κνίδωση, αλλεργικές αντιδράσεις

*Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών*

Κατακράτηση ούρων

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

Ανοχή και εξάρτηση μπορεί να αναπτυχθούν, ιδίως σε σχέση με τη μακροχρόνια χρήση μεγάλων ποσοτήτων κωδεΐνης. Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη της εξάρτησης στην κωδεΐνη είναι χαμηλή σε σύγκριση με τη μορφίνη, αλλά η δυνατότητα αυτή πρέπει ωστόσο να ληφθεί υπόψη.

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr.

**4.9 Υπερδοσολογία**

***Ιβουπροφαίνη***

*Τοξικότητα*

Τα σημεία και τα συμπτώματα της τοξικότητας γενικά δεν έχουν παρατηρηθεί σε δόσεις κάτω των 100 mg/kg, σε παιδιά ή ενήλικες. Ωστόσο, υποστηρικτική φροντίδα μπορεί να είναι απαραίτητη σε ορισμένες περιπτώσεις. Τα παιδιά έχει παρατηρηθεί ότι εκδηλώνουν σημεία και συμπτώματα τοξικότητας μετά από λήψη 400 mg/kg ή περισσότερο.

*Συμπτώματα*

Οι περισσότεροι ασθενείς που έχουν λάβει σημαντικές ποσότητες ιβουπροφαίνης θα εκδηλώσουν συμπτώματα μέσα σε 4 έως 6 ώρες.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με ιβουπροφαίνη περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, λήθαργο και υπνηλία. Επιδράσεις στο ΚΝΣ περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, εμβοές, ζάλη, σπασμούς και απώλεια συνείδησης. Επίσης, έχουν αναφερθεί σπάνια νυσταγμός, μεταβολική οξέωση, υποθερμία, νεφρικές επιδράσεις, γαστρεντερική αιμορραγία, κώμα, άπνοια και καταστολή του ΚΝΣ και του αναπνευστικού συστήματος. Έχει αναφερθεί καρδιαγγειακή τοξικότητα, όπως υπόταση, βραδυκαρδία και ταχυκαρδία. Σε περιπτώσεις σημαντικής υπερδοσολογίας, νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική βλάβη είναι πιθανό να εμφανιστούν.

***Κωδεΐνη***

Συμπτώματα που αναφέρθηκαν με οξεία υπερδοσολογία κωδεΐνης περιλαμβάνουν έξαρση, άγχος, υπνηλία, κεφαλαλγία, σπασμούς, μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, αρρυθμία, ταχυκαρδία, εξάνθημα, μύση, ξηροστομία, γαστρεντερικές διαταραχές, ναυτία, έμετο, κνησμό, αταξία και πρήξιμο του δέρματος. Έχουν επίσης αναφερθεί αναπνευστική ανεπάρκεια και μερικοί θάνατοι.

***Θεραπεία***

Η αντιμετώπιση υπερδοσολογίας δισκίων Brufen Plus βασίζεται στις γενικές αρχές για τη θεραπεία της δηλητηρίασης από ναρκωτικά, με τη χρήση ενεργού άνθρακα. Εάν είναι απαραίτητο, η ισορροπία των ηλεκτρολυτών στον ορό πρέπει να διορθωθεί. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία ιβουπροφαίνης. Σε μια υπερβολική δόση κωδεΐνης, μπορεί να χορηγηθεί παρεντερική ναλοξόνη σε συνδυασμό με ανάνηψη, εάν έχει παρατηρηθεί σοβαρή αναπνευστική και/ή καρδιαγγειακή καταστολή. Για τις πιο πρόσφατες πληροφορίες, επικοινωνήστε με το τοπικό Κέντρο Δηλητηριάσεων (Τηλ.: 210 7793 777, Αθήνα).

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κωδεΐνη, συνδυασμοί εξαιρουμένων των ψυχοληπτικών, Κωδικός ATC: N02AA59

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα παράγωγο προπιονικού οξέος με αναλγητική, αντιπυρετική και αντιφλεγμονώδη δράση. Πιστεύεται ότι δρα περιφερικά αναστέλλοντας τη σύνθεση των προσταγλανδινών και επηρεάζοντας τους χημικούς νευροδιαβιβαστές του πόνου.

Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη πιθανόν να αναστείλει ανταγωνιστικά την επίδραση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων όταν τα δύο φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα. Ορισμένες φαρμακοδυναμικές μελέτες υποδεικνύουν ότι, όταν χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση 400 mg ιβουπροφαίνης εντός 8 ωρών πριν ή εντός 30 λεπτών μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος άμεσης αποδέσμευσης (81 mg), παρατηρήθηκε μείωση της δράσης του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στο σχηματισμό θρομβοξάνης ή στη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Παρόλο που υπάρχουν ασάφειες ως προς την παρέκταση των εν λόγω δεδομένων σε κλινικές συνθήκες, δεν αποκλείεται η πιθανότητα ότι η τακτική, μακροπρόθεσμη χρήση της ιβουπροφαίνης ενδέχεται να συμβάλει στη μείωση της καρδιοπροστατευτικής επίδρασης του ακετυλοσαλικυλικού οξέος χαμηλής δοσολογίας. Δεν υπάρχει το ενδεχόμενο κλινικά σχετικής επίδρασης από την περιστασιακή χρήση της ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κωδεΐνη είναι ένα ασθενές αναλγητικό με κεντρική δράση. Η κωδεΐνη ασκεί τη δράση της μέσω των μ-υποδοχέων των οπιοειδών, παρόλο που η κωδεΐνη έχει χαμηλή συγγένεια με αυτούς τους υποδοχείς, και η αναλγητική της δράση οφείλεται στη μετατροπή της σε μορφίνη. Περίπου το 10% της κωδεΐνης μεταβολίζεται σε μορφίνη.

Η κωδεΐνη απελευθερώνει ισταμίνη πιο ισχυρά από τη μορφίνη.

Η κωδεΐνη, ειδικά σε συνδυασμό με άλλα αναλγητικά όπως η παρακεταμόλη, έχει δείξει ότι είναι αποτελεσματική στην οξεία αλγαισθησία.

Οι διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης της ιβουπροφαίνης και της κωδεΐνης επιτρέπουν βελτιωμένη αναλγησία όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα ρακεμικό μείγμα και η δράση βασίζεται στο S(+)-ισομερές.

***Απορρόφηση***

Η ιβουπροφαίνη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα με βιοδιαθεσιμότητα 80-90%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται σε 2 ώρες (διάμεση τιμή) μετά τη χορήγηση του Brufen Plus μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά.

Η κωδεΐνη και τα άλατά της απορροφώνται από το γαστρεντερικό σωλήνα, καθώς επίσης έχει αναφερθεί απορρόφηση από το ορθό. Μετά την από του στόματος χορήγηση του Brufen Plus μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της κωδεΐνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε περίπου 1,75 ώρες (διάμεση τιμή).

Συγκριτικές κλινικές δοκιμές για την αλληλεπίδραση και τη βιοδιαθεσιμότητα του Brufen Plus αποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός των φαρμακευτικών ουσιών ιβουπροφαίνης και κωδεΐνης έχει την ίδια βιοδιαθεσιμότητα που έχουν τα δραστικά συστατικά όταν λαμβάνονται ξεχωριστά. Αυτές οι δοκιμές αποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική και η βιοδιαθεσιμότητα του συνδυασμού των δύο ουσιών δε μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική και τη βιοδιαθεσιμότητα της κάθε ουσίας ξεχωριστά.

***Κατανομή***

Η ιβουπροφαίνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99%). Η ιβουπροφαίνη έχει μικρό όγκο κατανομής, που είναι περίπου 0,12 έως 0,2 L/kg σε ενήλικες.

Η κωδεΐνη έχει χαμηλό ποσοστό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος από 7 έως 25%. Έχει όγκο κατανομής 2,6 L/kg κατά μέσο όρο, που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή ιστού. Η κωδεΐνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα δε συσχετίζονται με τις συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο ή την ανακούφιση του πόνου.

***Βιομετασχηματισμός***

Η ιβουπροφαίνη μεταβολίζεται ταχέως στο ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος P450, και ιδιαίτερα μέσω του CYP2C9, σε δύο βασικούς ανενεργούς μεταβολίτες, την 2-hydroxyibuprofen και την 3-carboxyibuprofen. Μετά την από του στόματος λήψη του φαρμάκου, ελαφρώς λιγότερο από το 90% της από του στόματος δόσης ιβουπροφαίνης μπορεί να απομακρυνθεί από τα ούρα ως οξειδωτικοί μεταβολίτες και τα γλυκουρονικά παράγωγά τους. Ένα μικρό ποσοστό ιβουπροφαίνης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα.

Η κωδεΐνη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η Ν-γλυκουρονιδίωση είναι η πιο σημαντική οδός. Το CYP2D6 μεσολαβεί στην Ο-απομεθυλίωση σε μορφίνη και το CYP3A4 μεσολαβεί στην Ν-απομεθυλίωση σε νορκοδεΐνη. Άλλοι μεταβολίτες είναι η νορμορφίνη και η υδροκωδόνη.

***Αποβολή***

Η αποβολή της ιβουπροφαίνης από τους νεφρούς είναι τόσο ταχεία όσο και πλήρης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 2 ώρες. Η απέκκριση της ιβουπροφαίνης είναι ουσιαστικά πλήρης 24 ώρες μετά την τελευταία δόση.

Η κωδεΐνη και οι μεταβολίτες της εκκρίνονται σχεδόν αποκλειστικά μέσω των νεφρών, κυρίως συζευγμένες με το γλυκουρονικό οξύ. Οχρόνος ημιζωής στο πλάσμα έχει αναφερθεί ότι είναι 3 έως 4 ώρες μετά την από του στόματος ή την ενδομυϊκή χορήγηση.

***Ειδικοί πληθυσμοί***

*Ηλικιωμένοι*

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία, υπάρχουν μόνο μικρές, κλινικά ασήμαντες διαφορές στο φαρμακοκινητικό προφίλ της και στην απέκκριση της ιβουπροφαίνης μεταξύ των νέων και των ηλικιωμένων.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της κωδεΐνης δε φαίνεται να αλλάζει με την ηλικία. Οι ηλικιωμένοι, ωστόσο, είναι πιο επιρρεπείς σε κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4).

*Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί*

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Για ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί αυξημένη μη δεσμευμένη (S)-ιβουπροφαίνη, υψηλότερες τιμές AUC για την (S)-ιβουπροφαίνη και αυξημένες αναλογίες AUC των εναντιομερών (S/R), συγκριτικά με τα υγιή άτομα.

Σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το μέσο ελεύθερο κλάσμα της ιβουπροφαίνης ήταν περίπου 3% συγκριτικά με περίπου 1% σε υγιείς εθελοντές. Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση των μεταβολιτών της ιβουπροφαίνης. Η κλινική σημασία αυτού του αποτελέσματος είναι άγνωστη. Οι μεταβολίτες μπορούν να απομακρυνθούν με αιμοκάθαρση (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Ο χρόνος ημιζωής της κωδεΐνης αυξήθηκε σε περίπου 13 ώρες, σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συγκριτικά με περίπου 4 ώρες στους υγιείς εθελοντές χωρίς επίδραση στη φαρμακοδυναμική. Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση της κωδεΐνης και των μεταβολιτών της. Οι γλυκουρονικοί μεταβολίτες μπορούν να απομακρυνθούν με αιμοκάθαρση.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Η αλκοολική ηπατική νόσος με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια δεν προκάλεσε ουσιαστικά μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

Σε κιρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (σκόρ Child Pugh 6-10) που έλαβαν θεραπεία με ρακεμική ιβουπροφαίνη παρατηρήθηκε παράταση του χρόνου ημιζωής κατά μέσο όρο 2 φορές και η αναλογία AUC των εναντιομερών (S/R) ήταν σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με τα υγιή άτομα, γεγονός που υποδηλώνει μια διαταραχήτης μεταβολικής αντιστροφής της (R)‑ιβουπροφαίνης στο δραστικό (S)-εναντιομερές (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες με κωδεΐνη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς, η φαρμακοκινητική σε αυτόν τον πληθυσμό είναι άγνωστη. Καθώς η οξειδωτική ικανότητα του ενζύμου μπορεί να επηρεάζεται σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, μπορεί να υποτεθεί ότι η κωδεΐνη δεν θα είναι πολύ αποτελεσματική σε αυτούς τους ασθενείς.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρήθηκαν ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Το Brufen Plus 400 mg/30 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει τα παρακάτω έκδοχα:

Πυρήνας:

Sodium starch glycolate, Silicified microcrystalline cellulose, L-leucine, Talc.

Επικάλυψη:

Methacrylic acid copolymer ethyl acrylate (1:1) dispersion 30%, Talc, Titanium dioxide (E171), Macrogol 6000, Simeticone emulsion, Sodium carboxymethylcellulose.

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα Brufen Plus 400 mg/30 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες Al/PVDC - PVC/PVDC, μέσα σε χάρτινο κουτί. Κάθε κουτί περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.,

Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος

Τηλ.: 210 9891 777

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

87258/04-11-2014

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

04-11-2014

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**