

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

(S P C)

UNITEK® (500+200) mg/tab Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

UNITEK® (500+200) mg/tab Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg paracetamol και 200 mg ibuprofen.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Για την προσωρινή ανακούφιση από ήπιας έως μέτριας έντασης πόνο που σχετίζεται με ημικρανία, κεφαλαλγία, οσφυαλγία, πόνους περιόδου, πονόδοντο, ρευματικούς και μυϊκούς πόνους, πόνο μη σοβαρής αρθρίτιδας, συμπτώματα κρυολογήματος και γρίπης, πονόλαιμο και πυρετό. Αυτό το προϊόν είναι ιδιαίτερα κατάλληλο για τον πόνο που απαιτεί ισχυρότερη αναλγησία από σκευάσματα ιβουπροφαίνης ή παρακεταμόλης ξεχωριστά.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χρήση και μόνο για βραχυπρόθεσμη χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται με το φαγητό και με λίγο νερό.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κατώτερη ενεργός δόση για τη μικρότερη διάρκεια που είναι απαραίτητη για την ανακούφιση από τα συμπτώματα (βλ. ενότητα 4.4).

Δοσολογία

Ενήλικες

1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 3 φορές την ημέρα.

Θα πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον έξι ώρες μεταξύ των δόσεων.

Μέγιστη δόση: 2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 3 φορές την ημέρα. Θα πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον έξι ώρες μεταξύ των δόσεων.

Να μην χορηγούνται περισσότερα από 6 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3000 mg παρακεταμόλη, 1200 mg ιβουπροφαίνη) την ημέρα.

Για να ελαχιστοποιούνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με το φαγητό.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται με λίγο νερό.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ιδιαίτερη προσαρμογή της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο “4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

Οι ηλικιωμένοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών συνεπειών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν κρίνεται απαραίτητη η χρήση ενός ΜΣΑΦ, θα πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη

μικρότερη δυνατή διάρκεια. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για γαστρεντερική αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΜΣΑΦ.

Ασθενείς με νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο “4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν μην χορηγείται σε παιδιά κάτω των 18 ετών.

4.3. Αντενδείξεις

Αυτό το προϊόν αντενδείκνυται:

- Σε ασθενείς με υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σε ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας (π.χ βρογχόσπασμος, αγγειοοίδημα, άσθμα, ρινίτιδα ή κνίδωση) που σχετίζεται με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ).
- Σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικού έλκους, διάτρησης ή αιμορραγίας.
- Σε ασθενείς με ενεργό γαστρεντερικό έλκος ή αιμορραγία.
- Σε αλκοολικά άτομα – αυξημένος κίνδυνος ηπατο-τοξικότητας (εξαιτίας της παρακεταμόλης).
- Σε ασθενείς με προβλήματα στην πήξη του αίματος.
- Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο “4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”).
- Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) και δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος άνω των 75 mg ημερησίως - αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών

(βλ. παράγραφο “4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων”).

- Σε ταυτόχρονη χρήση με άλλα προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη - αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο “4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων”).

- Κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης, λόγω του κινδύνου πρόκλησης πρόιμης σύγκλεισης του βοτάλειου πόρου του εμβρύου με πιθανή πνευμονική υπέρταση (βλέπε παράγραφο “4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία”).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ο κίνδυνος υπερδοσολογίας παρακεταμόλης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με μη κίρρωτική αλκοολική ηπατοπάθεια. Θα πρέπει να δοθεί άμεση ιατρική βοήθεια σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ακόμη και αν ο ασθενής αισθάνεται καλά, λόγω του κινδύνου σοβαρής ηπατικής βλάβης. Σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις (π.χ. ίκτερος, ηπατίτιδα με θανατηφόρο έκβαση) έχουν αναφερθεί και σε άλλα ΜΣΑΦ. Έχουν επίσης παρατηρηθεί προβλήματα όρασης σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλέπε παράγραφο “4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης” και “γαστρεντερικοί και καρδιαγγειακοί κίνδυνοι παρακάτω) καθώς και με τη λήψη των δισκίων με τροφή (βλέπε παράγραφο “4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης”).

Ασθενείς με υποκείμενη ηπατική νόσο ή ιστορικό ηπατικής δυσλειτουργίας ή άτομα τα οποία λαμβάνουν ιβουπροφαίνη ή παρακεταμόλη (για μεγάλο χρονικό διάστημα), θα πρέπει να εξετάζουν την ηπατική τους λειτουργία, σε τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς

υπάρχουν αναφορές ότι η ιβουπροφαίνη επηρεάζει, σε μικρό βαθμό, τα ηπατικά ένζυμα.

Εάν οι ηπατικές εξετάσεις αποκλίνουν από τις φυσιολογικές τιμές ή εάν η κλινική εικόνα και τα συμπτώματα υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία ή εάν υπάρχουν συγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις (όπως ηωσινοφιλία), τότε συνίσταται διακοπή του προϊόντος.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από ΜΣΑΦ, ειδικά γαστρεντερική αιμορραγία και διάτρηση που μπορεί να είναι θανατηφόρες (*βλέπε παράγραφο “4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης”*).

Απαιείται προσοχή στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Διαταραχές του αναπνευστικού:

Σε ασθενείς που υποφέρουν από (ή με ιστορικό) βρογχικό άσθμα ή αλλεργική αντίδραση, τα ΜΣΑΦ έχουν αναφερθεί ότι επιτείνουν το βροχόσπασμο.

- Καρδιαγγειακή, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια:

Η χορήγηση των ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη μείωση στην παραγωγή προσταγλανδινών και να επιτείνει τη νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο είναι εκείνοι με μειωμένη νεφρική λειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, αυτοί που λαμβάνουν διουρητικά και οι ηλικιωμένοι. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε αυτούς τους ασθενείς και να λαμβάνεται η χαμηλότερη δόση (*βλέπε παράγραφο “4.3. Αντενδείξεις”*). Οι δύο κύριοι μεταβολίτες της ιβουπροφαίνης αποβάλλονται κυρίως μέσω των ούρων και η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει στη συσσώρευσή τους, με άγνωστο αποτέλεσμα στην υγεία του ασθενούς. Η νεφρική δυσλειτουργία η οποία προκαλείται από την ιβουπροφαίνη είναι συνήθως αντιστρεπτή.

Ηπατική ανεπάρκεια: Συνιστάται μείωση της δόσης σε ασθενείς που εμφανίζουν σημεία επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας. Η θεραπεία

θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3.).

Νεφρική ανεπάρκεια: Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3.).

- Καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις

Ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή ήπιας έως μέτριας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να παρακολουθούνται λόγω του ότι έχουν αναφερθεί κατακράτηση υγρών, υπέρταση και οίδημα με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ. Θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια λήψης ΜΣΑΦ.

Δεδομένα από κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση της ιβουπροφαίνης, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις (2400 mg ημερησίως) και σε μακροχρόνια θεραπεία μπορεί να σχετίζεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών συμβάντων (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο) (βλέπε παράγραφο “4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”). Συνοπτικά, επιδημιολογικές μελέτες δεν δείχνουν ότι χαμηλή δόση ιβουπροφαίνης (π.χ. \leq 1200 mg ημερησίως) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο θα πρέπει να χορηγείται ιβουπροφαίνη με προσοχή και να αποφεύγονται οι υψηλές δόσεις (2400 mg ημερησίως). Προσοχή απαιτείται και κατά την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας ασθενών με κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα).

- Γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος ή διάτρηση:

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας, έλκους και διάτρησης, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, έχει αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών εκδηλώσεων από το γαστρεντερικό.

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας, έλκους ή διάτρησης είναι υψηλότερος με την αύξηση των δόσεων ΜΣΑΦ, σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδιαίτερα αν αυτό επιπλέκεται με αιμορραγία ή διάτρηση (βλέπε παράγραφο “4.3. Αντενδείξεις”) και στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αρχίσουν τη θεραπεία με την ελάχιστη δυνατή δόση. Συνδυασμένη θεραπεία με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ή μισοπροστόλη) μπορεί να χορηγηθεί σ’ αυτούς τους ασθενείς καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα χαμηλές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων φαρμάκων (βλέπε παράγραφο “4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων”).

Ασθενείς με ιστορικό τοξικότητας στο γαστρεντερικό σωλήνα, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι, πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα κοιλιακά συμπτώματα (ειδικά αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα), ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα τα οποία θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο έλκους ή αιμορραγίας, όπως από του στόματος κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλέπε παράγραφο “4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων”).

Εάν εμφανισθεί αιμορραγία ή έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που λαμβάνουν σκευάσματα ιβουπροφαίνης, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό νόσου του γαστρεντερικού (ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn), επειδή αυτές οι καταστάσεις μπορεί να επιδεινωθούν (βλέπε παράγραφο “4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες”) καθώς και σε ασθενείς με πορφυρία και ανεμοβλογιά.

- Συστηματικός Ερυθρηματώδης Λύκος και νόσοι του συνδετικού ιστού:

Σε ασθενείς με συστηματικό ερυθριματώδη λύκο και νόσο του συνδετικού ιστού μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος άσηπτης μηνιγγίτιδας (βλέπε παράγραφο “4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες”).

• **Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις**

Κατά τη θεραπεία με ΜΣΑΦ έχουν αναφερθεί σπάνια σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, ενίοτε θανατηφόρες, μεταξύ των οποίων απολεπιστική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων στα αρχικά στάδια της θεραπείας, ενώ η εμφάνιση της αντίδρασης ξεκινά στην πλειονότητα των περιπτώσεων εντός του πρώτου μήνα της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) σχετιζόμενα με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν ιβουπροφαίνη. Η χρήση της ιβουπροφαίνης πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση ενδείξεων και συμπτωμάτων σοβαρών δερματικών αντιδράσεων όπως δερματικού εξανθήματος, βλαβών στους βλεννογόνους ή οποιασδήποτε άλλης ένδειξης υπερευαισθησίας.

• Μειωμένη γονιμότητα των γυναικών:

Η χρήση του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που δυσκολεύονται να συλλάβουν ή που υποβάλλονται σε έλεγχο στειρότητας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του φαρμάκου.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας / ανεπάρκειας σε ασθενείς με έλλειψη αποθεμάτων γλουταθειόνης, όπως σοβαρά υποσιτισμένοι, ανορεξικοί, άτομα με χαμηλό δείκτη σωματικής μάζας ή άτομα που καταναλώνουν χρόνια μεγάλες ποσότητες αλκοόλ. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση εξάντλησης των αποθεμάτων γλουταθειόνης, όπως σηψαιμία, η χρήση της παρακεταμόλης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μεταβολικής οξέωσης.

Απόκρυψη συμπτωμάτων υποκείμενων λοιμώξεων

Το UNITEK® μπορεί να αποκρύψει συμπτώματα λοίμωξης, οδηγώντας ενδεχομένως σε καθυστερημένη έναρξη της κατάλληλης αγωγής και, επομένως, επιδεινώνοντας την έκβαση της λοίμωξης. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε περιστατικά βακτηριακής πνευμονίας της κοινότητας και βακτηριακών επιπλοκών της ανεμευλογιάς. Όταν το UNITEK® χορηγείται για την ανακούφιση από τον πυρετό ή τον πόνο σε σχέση με λοίμωξη, συνιστάται η παρακολούθηση της λοίμωξης. Σε μη νοσοκομειακά περιβάλλοντα, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί γιατρό, εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το προϊόν αυτό (όπως και οποιαδήποτε άλλα προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη) αντενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη - αυξημένος κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο “4.3. Αντενδείξεις”).

Το προϊόν αυτό (όπως και οποιαδήποτε άλλα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη και τα ΜΣΑΦ) αντενδείκνυται σε συνδυασμό με:

- Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, εκτός και εάν έχουν χορηγηθεί από το γιατρό χαμηλές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος (όχι άνω των 75 mg ημερησίως), καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο “4.3. Αντενδείξεις”).
- Άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), καθώς αυτά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο “4.3. Αντενδείξεις”).

Το προϊόν αυτό (όπως και οποιαδήποτε άλλα προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη) θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με:

- Χλωραμφαινικόλη: Αυξημένη συγκέντρωση χλωραμφαινικόλης στο πλάσμα.

- Χολεστυραμίνη: Η ταχύτητα απορρόφησης της παρακεταμόλης μειώνεται από τη χολεστυραμίνη. Ως εκ τούτου, εάν απαιτείται μέγιστη αναλγησία, η χολεστυραμίνη δεν θα πρέπει να λαμβάνεται εντός μιας ώρας.
- Μετοκλοπραμίδη και δομπεριδόνη: Η απορρόφηση της παρακεταμόλης αυξάνεται με τη μετοκλοπραμίδη και τη δομπεριδόνη. Ωστόσο, δεν χρειάζεται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση.
- Βαρφαρίνη: Η αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης και άλλων κουμαρινών μπορεί να ενισχυθεί από την παρατεταμένη τακτική χρήση παρακεταμόλης με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η περιστασιακή χρήση δεν έχει καμία σημαντική επίδραση.

Το προϊόν αυτό (όπως και οποιαδήποτε άλλα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη και τα ΜΣΑΦ) θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με:

- Αντιπηκτικά: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν τη δράση των αντιπηκτικών, π.χ. βαρφαρίνη. Σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας, συνιστάται παρακολούθηση της κατάστασης της πήξης γιατί η ιβουπροφαίνη επηρεάζει τον INR. Μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας, κυρίως του γαστρεντερικού σωλήνα.
- Αντιυπερτασικά: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν τη δράση αυτών των φαρμάκων.
- Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs): Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα *(βλέπε παράγραφο “4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”)*.
- Αντιεπιληπτικά φάρμακα τα οποία επηρεάζουν την ηπατική λειτουργία.
- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη πιθανόν να αναστέλλει την επίδραση των χαμηλών δόσεων ασπιρίνης στη συγκόλληση αιμοπεταλίων όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Ωστόσο, οι περιορισμοί των στοιχείων αυτών και η αβεβαιότητα όσον αφορά την ισχύ *ex vivo* δεδομένων στην κλινική

κατάσταση υποδηλώνουν ότι δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά την τακτική χρήση της ιβουπροφαίνης. Δεν υπάρχει το ενδεχόμενο κλινικά σχετικής επίδρασης από την περιστασιακή χρήση της ιβουπροφαίνης (βλέπε παράγραφο “5.1. Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες”).

- Καρδιακές γλυκοσίδες: Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να επιδεινώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια, να μειώσουν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και να αυξήσουν τα επίπεδα των γλυκοσιδών στο πλάσμα.
- Κυκλοσπορίνη: Αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας με ΜΣΑΦ.
- Κορτικοστεροειδή: Αυξημένος κίνδυνος έλκους ή αιμορραγίας του γαστρεντερικού με ΜΣΑΦ.
- Διουρητικά: Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να ελαττώσουν τη δράση των διουρητικών. Τα διουρητικά ενδέχεται επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας από τα ΜΣΑΦ. Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία), η ταυτόχρονη χρήση ενός αναστολέα ΜΕΑ και ενός ανταγωνιστή αγγειοτασίνης II με ένα αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω βλάβη της νεφρικής λειτουργίας και έως και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό είναι συνήθως αναστρέψιμο. Ένας τέτοιος συνδυασμός θα πρέπει, συνεπώς, να χρησιμοποιείται μόνο με προσοχή, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να πίνουν επαρκείς ποσότητες υγρών, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περιοδικής παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας για το διάστημα αμέσως μετά την έναρξη της συνδυαστικής θεραπείας.
- Λίθιο: Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να ελαττώσουν την αποβολή του λιθίου.
- Μεθοτρεξάτη: Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να ελαττώσουν την αποβολή της μεθοτρεξάτης.
- Μιφεπριστόνη (Mifepristone): Τα ΜΣΑΦ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για 8-12 ημέρες μετά τη χορήγηση mifepristone, καθώς τα ΜΣΑΦ μπορεί να ελαττώσουν τη δράση της.
- Κινολόνες: Δεδομένα σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο σπασμών που σχετίζονται με

αντιβιοτικά τύπου κινολόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ και κινολόνες ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σπασμών.

- Τακρόλιμους (Tacrolimus): Όταν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται μαζί με tacrolimus μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας.
- Η προβενεσίδη μπορεί να μειώσει τη νεφρική απέκκριση και να αυξήσει τα επίπεδα της παρακεταμόλης στο πλάσμα.
- Ζιδοβουδίνη (Zidovudine): Όταν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται μαζί με ζιδοβουδίνη μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιματολογικής τοξικότητας. Υπάρχουν στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο αιμάθρων και αιματώματος σε HIV(+) αιμορροφιλικούς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ζιδοβουδίνη και ιβουπροφαίνη.
- 5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA): Η παρακεταμόλη μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό του 5HIAA στις εργαστηριακές εξετάσεις ούρων και να δώσει ψευδώς-θετικά αποτελέσματα. Συνιστάται η αποφυγή λήψης παρακεταμόλης αρκετές ώρες πριν τη συλλογή δείγματος ούρων.

Έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά ηπατοτοξικότητας, από παρακεταμόλη, σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ισονιαζίδη ή άλλα αντιφυματικά φάρμακα.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από εγκύους δεν υποδεικνύει ούτε δυσμορφική ούτε εμβρυϊκή / νεογνική τοξικότητα. Από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τη νευροανάπτυξη των παιδιών που έχουν εκτεθεί σε παρακεταμόλη εντός της μήτρας δεν προκύπτουν αδιαμφισβήτητα δεδομένα. Αν η χρήση της παρακεταμόλης κριθεί κλινικά απαραίτητη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα και με τη μικρότερη δυνατή συχνότητα.

Συγγενείς ανωμαλίες αναφέρθηκαν με τη χορήγηση της ιβουπροφαίνης στον άνθρωπο, ωστόσο η συχνότητα είναι μικρή και δεν φαίνεται να ακολουθείται κάποια συγκεκριμένη επαναληψιμότητα.

Η χρήση των ΜΣΑΦ αντενδείκνυται ΜΣΑΦ κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης λόγω του κινδύνου πρόκλησης τοξικότητας στο καρδιαγγειακό σύστημα του εμβρύου (πρόκληση πρώιμης σύγκλεισης του βοτάλειου πόρου).

Δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του τοκετού. Η έναρξη του τοκετού μπορεί να καθυστερήσει και η διάρκειά του να αυξηθεί με μεγαλύτερη πιθανότητα αιμορραγίας στη μητέρα και στο παιδί.

Μέχρι σήμερα δεν έχουν προκύψει ενδείξεις ότι η παρακεταμόλη εμφανίζει δυσμενείς επιδράσεις στο έμβρυο. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνονται οι συνήθεις προφυλάξεις που αφορούν τη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο.

Ως εκ τούτου, εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του προϊόντος αυτού κατά τους πρώτους έξι μήνες της κύησης και αντενδείκνυται κατά τους τελευταίους τρεις μήνες της κύησης (*βλέπε παράγραφο “4.3. Αντενδείξεις”*).

Θηλασμός

Ιβουπροφαίνη και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν σε πολύ μικρές ποσότητες (0.0008% της μητρικής δόσης) στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν γνωστές βλαβερές συνέπειες στα βρέφη.

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και έχει ανιχνευτεί σε συγκεντρώσεις με αναλογία 1:1 με αυτές του πλάσματος, αλλά δεν φαίνεται να έχει δυσμενείς επιδράσεις στο βρέφος όταν χορηγείται σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα.

Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη η διακοπή του θηλασμού για τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση του εν λόγω προϊόντος.

Βλέπε παράγραφο “4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση” σχετικά με τη γυναικεία γονιμότητα.

Γονιμότητα

Η χρήση του προϊόντος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που έχουν δυσκολίες σύλληψης ή που υποβάλλονται σε εξετάσεις υπογονιμότητας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του προϊόντος.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Μετά τη λήψη ΜΣΑΦ είναι δυνατό να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, νυσταγμός, κόπωση και οπτικές διαταραχές. Σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κλινικές δοκιμές προϊόντων συνδυασμού παρακεταμόλης και ιβουπροφαίνης, δεν κατέδειξαν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από εκείνες για την ιβουπροφαίνη ή την παρακεταμόλη ξεχωριστά.

Οι περισσότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από το γαστρεντερικό. Παρατηρούνται κυρίως ναυτία, διάρροια, έμετος, πονοκέφαλος και ζάλη. Η ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται κανονικά στην ακόλουθη συχνότητα εμφάνισης: 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 ($< 1 / 10.000$); μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Γαστρεντερικό σύστημα	
Συχνές	Ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος.
Όχι συχνές	Μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, αιμορραγία γαστρεντερικού (με συμπτώματα μέλαινα, αιματέμεση), ενίοτε θανατηφόρα, ιδίως στους ηλικιωμένους. Ελκώδης στοματίτιδα, επιδείνωση των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου, παρόξυνση της κολίτιδας και της νόσου του

	Crohn, γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλικό έλκος και γαστρικό έλκος.
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
Καρδιαγγειακό σύστημα	
Συχνές	Οίδημα, κατακράτηση υγρών (αντιμετωπίζεται με διακοπή του φαρμάκου). Υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.
Πολύ σπάνιες	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία και άλλες καρδιακές αρρυθμίες.
Ανοσοποιητικό σύστημα	
Όχι συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με κνίδωση και κνησμό.
Πολύ σπάνιες	Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: Οίδημα προσώπου, οίδημα της γλώσσας, εσωτερικό λαρυγγικό οίδημα, δύσπνοια, ταχυκαρδία, πτώση της αρτηριακής πίεσης.
Δέρμα	
Συχνές	Εξάνθημα, κνησμός.
Πολύ σπάνιες	Υπεριδρωσία. Δερματικές διαταραχές [συμπεριλαμβάνεται εξάνθημα διαφόρων τύπων, κνησμός, κνίδωση, πορφύρα, αγγειοοίδημα και πολύ σπάνια, φυσαλιδώδεις δερματοπάθειες (συμπεριλαμβάνουν σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και πολύμορφο ερύθημα)], φωτοευαισθησία.
Μη γνωστές	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Σύνδρομο DRESS) Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταινώση (AGEP) Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
Αιμοποιητικό και λεμφικό σύστημα	
Όχι συχνές	Μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.
Πολύ σπάνιες	Θρομβοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυταραιμία, απλαστική αναιμία, αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, πανκυτταροπενία.
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ σπάνιες	Κατάθλιψη, σύγχυση.
Νευρικό σύστημα	
Όχι συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία.
Σπάνιες	Παραίσθησια.

Πολύ σπάνιες	Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (όπως σπασμοί, έντονη ανησυχία, υπερκινητικότητα), τρόμος.
Οφθαλμικό σύστημα	
Όχι συχνές	Διαταραχές όρασης, αμβλυωπία (θολή όραση ή/και μειωμένη όραση), δυσκολία στη διάκριση χρωμάτων), οπτική νευρίτιδα. Άρση φαινομένων με διακοπή του φαρμάκου.
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	Εμβοές.
Πολύ σπάνιες	Τλιγγος.
Διαταραχές του ήπατος και χοληφόρων οδών	
Πολύ σπάνιες	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, ίκτερος (κυρίως σε μακροχρόνια χρήση).
Ουροποιητικό σύστημα	
Πολύ σπάνιες	Νεφροτοξικότητα διαφόρων μορφών (συμπεριλαμβάνεται διάμεση νεφρίτιδα (η οποία εκδηλώνεται κυρίως με την εμφάνιση πυρετού και εξανθημάτων), νεφρωσικό σύνδρομο (μπορεί να παρουσιάσει κατακράτηση υγρών, ανορεξία και έμετο) και νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια ή οξεία. Συνήθως μετά από υπερδοσολογία και μακροχρόνια χρήση. Οξεία σωληνοειδής νέκρωση, αν και έχει παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις, συνήθως παρατηρείται με την ηπατική ανεπάρκεια.
Αναπνευστικό σύστημα	
Όχι συχνές	Παχύρρευστες εκκρίσεις.
Πολύ σπάνιες	Ασθμα, βροχόσπασμος και δύσπνοια.
Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης	
Μη γνωστές	Υπογλυκαιμία. Έχει αναφερθεί επίσης υποκαλιαιμία.
Εργαστηριακές εξετάσεις	
Συχνές	Αύξηση των τρανσαμινασών (αμινοτρανσφεράση αλανίνης, γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση), ουρίας, κρεατινίνης ορού και εξετάσεις ήπατος μη φυσιολογικές.
Όχι συχνές	Αύξηση αμινοτρανσφεράσης ασπαρτικού, αλκαλικής φωσφατάσης, μείωση των τιμών αιμοσφαιρίνης και αιμοπεταλίων, παράταση του χρόνου προθρομβίνης.

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση της ιβουπροφαίνης ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις (2400 mg ημερησίως) και σε μακροχρόνια θεραπεία μπορεί να συσχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση θρομβωτικών αρτηριακών συμβάντων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο –βλέπε παράγραφο “4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

- Δέρμα: Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας μετά από θεραπεία με ιβουπροφαίνη. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - α) Μη ειδική αλλεργική αντίδραση και αναφυλαξία,
 - β) δερματικές διαταραχές [συμπεριλαμβάνεται εξάνθημα διαφόρων τύπων, κνησμός, κνίδωση, πορφύρα, αγγειοοίδημα και πολύ σπάνια, φυσαλιδώδεις δερματοπάθειες (συμπεριλαμβάνουν σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και πολύμορφο ερύθημα)], φωτοευαισθησία.
- Έχουν αναφερθεί, σε ασθενείς με προϋπάρχοντα προβλήματα του ανοσοποιητικού (π.χ. ερυθματώδης λύκος και νοσήματα σχετιζόμενα με το συνδετικό ιστό), συμπτώματα άσηπτης μηνιγγιτίδας όπως πόνος στον αυχένα (stiff neck), πονοκέφαλος, ναυτία, έμετος, πυρετός και κρίσεις άσθματος.
- Οίδημα, υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.
- Έχουν αναφερθεί περιστατικά με αιμορραγία (π.χ. επίσταξη, μηνορραγία) για τα οποία όμως δεν έχει επιβεβαιωθεί η συσχέτιση με το φάρμακο.
- Στις αναιμίες μπορεί να εκδηλωθούν συμπτώματα όπως ωχρότητα, αδυναμία, έντονη κόπωση, δύσπνοια κατά τη διάρκεια της άσκησης, ταχυκαρδία και κεφαλαλγία.
- Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί μεταβολή στη θερμοκρασία σώματος, αϋπνία.

- Οξεία σωληναριακή νέκρωση, αν και έχει παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις, συνήθως παρατηρείται όταν συνυπάρχει με την ηπατική ανεπάρκεια.

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 Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9. Υπερδοσολογία

Παρακεταμόλη:

Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας ακούσιας ή εκούσιας λήψης μεγάλης ποσότητας παρακεταμόλης ή παρατεταμένης λήψης υψηλών δόσεων. Οι συνέπειες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Η δια μιας λήψης 10 έως 15 g παρακεταμόλης από ενήλικες μπορεί να προκαλέσει βαρεία ηπατοκυτταρική νέκρωση και σπανιότερα νεφρική σωληναριακή νέκρωση.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας εμφανίζονται εντός 24 ωρών και εξελίσσονται σε βαρύτητα. Περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους, ανορεξία, απώλεια χρώματος, υπεριδρωσία, λήθαργο, κοιλιακό άλγος. Η ηπατική βλάβη μπορεί να εμφανισθεί και 4 έως 6 ημέρες μετά τη λήψη, ή και νωρίτερα, ενώ συνήθως φθάνει στο μέγιστο της βαρύτητάς της στις 3 με 4 ημέρες από τη λήψη. Μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα ηπατική ανεπάρκεια με εγκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Μπορεί επίσης να αναπτυχθούν οξέωση, οίδημα εγκεφάλου, αιμορραγία, υπογλυκαιμία ή

διαταραχές μεταβολισμού γλυκόζης, υπόταση, λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια.

Εργαστηριακώς αναπτύσσεται υπερτρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθριναιμία και παράταση του χρόνου προθρομβίνης που αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της εξέλιξης της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Μπορεί να εμφανισθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια από οξεία σωληναριακή νέκρωση ακόμη και χωρίς την ύπαρξη ηπατικής βλάβης. Επίσης μπορεί να εμφανισθούν βλάβες του μυοκαρδίου και παγκρεατίτις.

Η πιθανότητα της τοξικής επιδράσεως αυξάνει στους αλκοολικούς, σ' αυτούς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία επάγουν τα ενζυμικά συστήματα του ήπατος και τους κακέκτες.

Η τοξικότητα της παρακεταμόλης οφείλεται στην παραγωγή ενός εκ των μεταβολιτών της, της N-ακελ-ρ-βενζοκινονοειμίνης (NABQI), η οποία αδρανοποιείται με σύνδεση με γλουταθειόνη και αποβάλλεται συνεζευγμένη με μερκαπτοπουρίνη και κυστεΐνη. Στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας τα αποθέματα της γλουταθειόνης εξαντλούνται και η ελεύθερη NABQI ενώνεται με θειοϋδρυλικές ομάδες στα ηπατοκύτταρα, τα οποία έτσι καταστρέφονται.

Αντιμετώπιση:

Ουσίες, όπως η ακετυλοκυστεΐνη και η μεθειονίνη, οι οποίες επανορθώνουν τα αποθέματα της γλουταθειόνης χρησιμοποιούνται ως αντίδοτα στη δηλητηρίαση από παρακεταμόλη.

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να γίνεται αμέσως και στο νοσοκομείο. Η γαστρική πλύση όταν εκτελείται εντός 2 ωρών από της λήψεως απομακρύνει εκ του στομάχου τα υπολείμματα του φαρμάκου.

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα εμποδίζει την απορρόφηση της παρακεταμόλης από το έντερο. Η εφαρμογή γενικών μέτρων υποστήριξης είναι απαραίτητη. Η χορήγηση του αντιδότη αρχίζει αμέσως, εφόσον η ληφθείσα δόση είναι πάνω από 125 mg/kg Β.Σ. για τους ενήλικες και πάνω από 200 mg/kg Β.Σ. για τα παιδιά και

συνεχίζεται ή όχι ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων των επιπέδων της παρακεταμόλης στο πλάσμα.

Η μέτρηση των επιπέδων πρέπει να γίνεται 4 ώρες μετά τη λήψη και να έχει γίνει μέχρι 16 ώρες απ' αυτή. Γενικώς θεωρείται ότι η εφ' άπαξ λήψη άνω των 10 g παρακεταμόλης μπορεί να προκαλέσει κλινικώς έκδηλη ηπατοκυτταρική βλάβη. Βαριά θανατηφόρα βλάβη συνήθως επέρχεται με τη λήψη άνω των 25 g. Οι συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα σχετίζονται με τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Επίπεδα άνω των 300 μg/κ. εκ. 4 ώρες μετά τη λήψη είναι ενδεικτικά ανάπτυξης σοβαρής βλάβης. Επίπεδα κάτω των 150 μg/κ. εκ. σημαίνουν ότι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικής βλάβης είναι απίθανη.

Η ακετυλοκυστεΐνη χορηγείται από του στόματος ή ενδοφλεβίως. Παρά το ότι είναι πιο αποτελεσματική όταν η χορήγησή της αρχίζει εντός 8 ωρών από της λήψεως, πρέπει να χορηγείται και αν ακόμη έχουν παρέλθει 24 ώρες από τη λήψη.

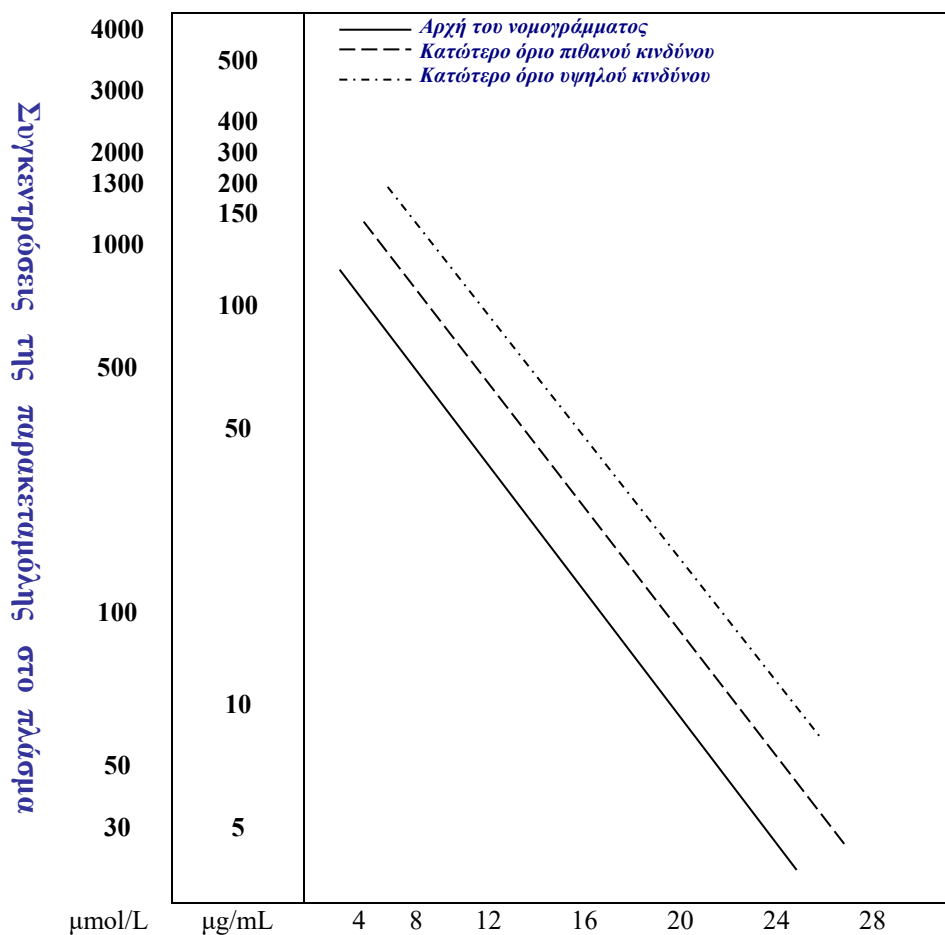
Ενδοφλεβίως χορηγούνται αρχικώς 150 mg/kg Β.Σ. διαλυμένα σε 200 κ. εκ. γλυκόζης 5% σε έγχυση 15'-20' λεπτών, ακολουθούμενα από έγχυση 50 mg/kg Β.Σ. σε 500 κ. εκ. γλυκόζης 5% τις επόμενες 4 ώρες και μετά 100 mg/kg Β.Σ. σε 1000 κ. εκ. γλυκόζης 5% για τις επόμενες 16 ώρες.

Συνολικός χρόνος χορήγησης 20 ώρες. Εάν εμφανισθεί αναφυλακτική αντίδραση αντιμετωπίζεται με αντιϊσταμινικά και η χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης μπορεί να συνεχισθεί με χαμηλότερο ρυθμό.

Από του στόματος χορηγούνται αρχικώς 140 mg/kg Β.Σ. και εν συνεχεία 70 mg/kg Β.Σ. κάθε 4 ώρες για 17 φορές.

Η μεθειονίνη πρέπει να χορηγείται το αργότερο 10 ώρες μετά τη λήψη, διαφορετικά η αποτελεσματικότητά της μειώνεται. Χορηγούνται από του στόματος 2,5 g κάθε 4 ώρες και για 4 φορές.

Εάν τα εν τω μεταξύ μετρηθέντα επίπεδα της παρακεταμόλης είναι κάτω από το όριο κινδύνου διακόπτεται η χορήγηση του αντιδότη. Η αποτυχία της αγωγής με αντίδοτα είναι ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.



Ωρες μετά τη λήψη

Κατά RUMACK MATTHEW νομόγραμμα προσδιορισμού του κινδύνου ηπατοκυτταρικής βλάβης σύμφωνα με τις συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στο πλάσμα. Ισχύει μόνο για εφ' άπαξ λήψη παρακεταμόλης. Για τα άτομα υψηλού κινδύνου, ο κίνδυνος αρχίζει ήδη από τη συνεχή γραμμή.

Ιβουπροφαίνη:

Η τοξικότητα από υπερδοσολογία της ιβουπροφαίνης εξαρτάται από την ποσότητα του φαρμάκου και το διάστημα που μεσολαβεί από την ώρα της κατάποσης. Οι αντιδράσεις διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Όχι συχνά έχουν αναφερθεί σοβαρή τοξικότητα και θάνατος.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα από υπερδοσολογία είναι κοιλιακός πόνος, ναυτία, έμετος, λήθαργος και υπνηλία. Πιο σπάνια, διάρροια. Άλλα συμπτώματα από το ΚΝΣ περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, καταστολή, νωθρότητα και σπασμούς. Μεταβολική οξέωση, κώμα, οξεία

νεφρική ανεπάρκεια και άπνοια μπορεί να συμβεί κυρίως σε πολύ μικρά παιδιά. Τοξικότητα του καρδιαγγειακού που περιλαμβάνει υπόταση, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία και πτερυγισμό έχει αναφερθεί. Επίσης, έχουν αναφερθεί ηπατική βλάβη, περιστασιακά διέγερση, αποπροσανατολισμός, αναπνευστική καταστολή και κυάνωση. Είναι πιθανή η επιδείνωση του άσθματος σε ασθματικούς.

Σε σοβαρές δηλητηριάσεις μπορεί να εμφανισθεί οξέωση. Η αντιμετώπιση της οξείας τοξικότητας είναι καταρχήν συμπτωματική. Μπορεί να χρειαστεί αντιμετώπιση της υπότασης, οξέωσης και γαστρεντερικής αιμορραγίας. Μπορεί να χρειαστεί πλύση στομάχου. Η πρόκληση εμέτου είναι πολύ αποτελεσματική εάν προκληθεί έως 30 λεπτά μετά την κατάποση όπως και η χορήγηση ενεργού άνθρακα. Θα πρέπει να χορηγούνται βρογχοδιαστολείς για το άσθμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: *Αντιφλεγμονώδη και αντιρρευματικά σκευάσματα, μη στεροειδή*, κωδικός ATC: *M01AE51*.

Οι φαρμακολογικές ιδιότητες της ιβουπροφαίνης και της παρακεταμόλης διαφέρουν ως προς το μηχανισμό δράσης. Ο συνδυασμός τους έχει συνεργειακή δράση η οποία οδηγεί σε μεγαλύτερη αναλγησία και αντιπυρεσία από ότι οι δύο δραστικές ουσίες ξεχωριστά.

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα παράγωγο του προπιονικού οξέος με αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δράση. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ιβουπροφαίνης θεωρείται ότι λειτουργεί μέσω περιφερικής αναστολής των κυκλοοξυγονασών και επακόλουθη αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδίνης.

Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη πιθανόν να αναστέλλει την επίδραση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση αιμοπεταλίων όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Σε

μια μελέτη, 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 θρομβοξανών ή παρατηρήθηκε συσσώρευση αιμοπεταλίων. Παρόλα αυτά, οι περιορισμοί των στοιχείων αυτών και η αβεβαιότητα όσον αφορά την ισχύ ex vivo δεδομένων στην κλινική κατάσταση υποδηλώνουν ότι δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά την τακτική χρήση της ιβουπροφαίνης και δε θεωρείτε πιθανή κλινικά σημαντική δράση όσον αφορά στην περιστασιακή χρήση της ιβουπροφαίνης.

Η παρακεταμόλη αποτελεί τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της φαινακετίνης αλλά στερείται των παρενεργειών της. Έχει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες παρόμοιες με αυτές του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και ασθενείς αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Είναι ασθενής αναστολέας της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι πιο αποτελεσματική κατά των ενζύμων του ΚΝΣ από αυτά της περιφέρειας. Η αντιπυρετική της δράση οφείλεται σε άμεση επίδραση στα υποθαλαμικά θερμορυθμιστικά κέντρα. Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της δεν είναι γνωστός.

Εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη δοσολογία δεν επιδρά στο καρδιαγγειακό ή στο αναπνευστικό σύστημα. Σε αντίθεση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η παρακεταμόλη δεν επηρεάζει το χρόνο προθρομβίνης, δεν έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση και δεν προκαλεί εξελκώσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η αντιφλεγμονώδης δράση της είναι ακόμη υπό έρευνα.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της ιβουπροφαίνης και της παρακεταμόλης έχει καταδειχθεί για πόνο που συνδέεται με πονοκέφαλο, πονόδοντο, δυσμηνόρροια και για τον πυρετό. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητά έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με πόνο και πυρετό που σχετίζεται με κρυολόγημα και γρίπη καθώς και σε πόνους, όπως πονόλαιμο, μυϊκούς πόνους ή τραυματισμό του μαλακού ιστού και οσφυαλγία.

Αυτό το προϊόν είναι ιδιαίτερα κατάλληλο σε περιπτώσεις που απαιτείται ισχυρότερη ανακούφιση από τον πόνο, σε σχέση μ' αυτή που επιτυγχάνεται με λήψη 400 mg ιβουπροφαίνης ή 1000 mg παρακεταμόλης ξεχωριστά μόνο, και ταχύτερη ανακούφιση από τον πόνο σε σχέση μ' αυτή που επιτυγχάνεται με τη λήψη μόνο ιβουπροφαίνης.

Τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας δισκία ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης σε οξύ μετεγχειρητικό πονόδοντο. Οι μελέτες δείχνουν ότι:

- Τα δισκία παρέχουν πιο αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο από ό, τι η παρακεταμόλη 1000 mg ($p < 0,0001$) και ιβουπροφαίνη 400 mg ($p < 0,05$), η οποία είναι κλινικά και στατιστικά σημαντικές.
- Τα δισκία έχουν ταχεία έναρξη δράσης με «επιβεβαιωμένη αισθητή ανακούφιση από τον πόνο» σε ένα μέσο όρο 18,3 λεπτών. Η έναρξη της δράσης ήταν σημαντικά ταχύτερη από ό, τι με την ιβουπροφαίνη των 400 mg (23,8 λεπτά, $p = 0,0015$). «Εποικοδομητική ανακούφιση από τον πόνο», επιτεύχθηκε σε ένα μέσο όρο 44,6 λεπτών, η οποία ήταν σημαντικά πιο γρήγορη από ό, τι με την ιβουπροφαίνη των 400 mg (70,5 λεπτά, $p < 0,0001$).
- Η διάρκεια της αναλγησίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (9,1 ώρες) σε σύγκριση με την παρακεταμόλη των 500 mg (4 ώρες) ή των 1.000 mg (5 ώρες).
- Η συνολική αξιολόγηση της μελέτης έδειξε υψηλά επίπεδα ικανοποίησης με βαθμολογία 93,2% των δισκίων ιβουπροφαίνης/παρακεταμόλης ως «καλή», «πολύ καλή» ή «άριστη» όσον αφορά στην επίτευξη ανακούφισης από τον πόνο. Το δισκία σταθερού συνδυασμού ήταν αποτελεσματικότερα από ό, τι η παρακεταμόλη των 1000 mg ($p < 0,0001$).

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Παρακεταμόλη:

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της παρακεταμόλης όταν χορηγείται από το στόμα είναι ταχεία και πλήρης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 30-60 λεπτά μετά την κατάποση με άδειο στομάχι.

Κατανομή

Η παρακεταμόλη κατανέμεται ταχέως σε όλους τους ιστούς.

Οι συγκεντρώσεις είναι συγκρίσιμες στο αίμα, το πλάσμα και τη σίελο. Οι συνηθισμένες αναλγητικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι 5-20 mcg/ml. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει καλή συγγένεια μεταξύ της συγκέντρωσής της στο πλάσμα και στο αναλγητικό αποτέλεσμά της. Η σύνδεσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 20% και 50% σε τοξικές συγκεντρώσεις.

Διαπερνά τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι μικρή.

Βιομετασχηματισμός

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Περίπου 4% μεταβολίζεται μέσω των κυττοχρωμάτων του ήπατος P-450 και οξειδώνεται σε ένα τοξικό μεταβολίτη ο οποίος αποτοξινώνεται με εκλεκτική σύνδεση με την ηπατική γλουταθειόνη και αποβάλλεται στα ούρα συνδεδεμένα με κυστεΐνη και μερκαπτουρικό οξύ.

Οι 2 πιο σημαντικές οδοί μεταβολισμού είναι η σύζευξη για το σχηματισμό γλυκουρονιδίων και θεικών ενώσεων, με τη μορφή των οποίων αποβάλλεται στα ούρα.

Αυτός ο δεύτερος τρόπος κορένεται ταχέως αν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις από τις θεραπευτικές.

Ελάχιστη ποσότητα μεταβολίζεται μέσω πολλαπλής-λειτουργίας οξειδασών του ήπατος και των νεφρών προς τον υδροξυλιωμένο μεταβολίτη N-ακετυλ-ρ-βενζοκινονεΐμίνη (NABQI) που είναι τοξικός για τα κύτταρα αλλά, υπό τις συνιστώμενες δόσεις, αδρανοποιείται από τη γλουταθειόνη και αποβάλλεται συνεξυγμένος με μερκαπτοπούρινη και κυστεΐνη.

Η μέση τιμή του χρόνου ημιζωής κατά την απέκκριση είναι 1-4 ώρες.

Αποβολή

Η αποβολή γίνεται κυρίως με τα ούρα υπό τη μορφή ανενεργών γλυκουρονικών (60-80%) και θειικών μεταβολιτών (20-30%) και 5% απομακρύνεται αναλλοίωτο.

Το 90% της καταποθείσης δόσης αποβάλλεται σε 24 ώρες μέσω των νεφρών κυρίως ως γλυκουρονίδια (60-80%) ή όξινης θειϊκής εστέρας (20-30%).

Λιγότερο από 5% αποβάλλεται αμετάβλητο.

Ο χρόνος ημιπεριόδου ζωής της αποβολής είναι περίπου 2 ώρες.

Φυσιοπαθολογικές περιπτώσεις

Νεφρική ανεπάρκεια: Σε περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης <10 ml/min, η αποβολή της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της επιβραδύνεται.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σύμφωνα με τα νεώτερα δεδομένα δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα το μεταβολισμό της παρακεταμόλης.

Ηλικιωμένα άτομα: Η φαρμακοκινητική, η δυνατότητα σύνδεσης και ο μεταβολισμός της παρακεταμόλης μεταβάλλονται ελαφρά ή και καθόλου σε ηλικιωμένα άτομα. Δεν απαιτείται συνήθως προσαρμογή της δόσης γι' αυτόν τον πληθυσμό.

Νεογνά, βρέφη και παιδιά: Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της παρακεταμόλης που παρατηρήθηκαν σε βρέφη και παιδιά είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες, εκτός από την ημιπερίοδο ζωής πλάσματος, που είναι λίγο βραχύτερη (περίπου 2 ώρες) από εκείνη των ενηλίκων. Στα νεογνά, η ημιπερίοδος ζωής είναι μεγαλύτερη από εκείνη των βρεφών (περίπου 3,5 ώρες).

Νεογνά, βρέφη και παιδιά ηλικίας έως 10 ετών απεκκρίνουν σημαντικά λιγότερα γλυκουρονίδια και περισσότερα συζευγμένα θειικά σε σχέση με τους ενήλικες. Η συνολική απέκκριση της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της είναι η ίδια για όλες τις ηλικίες.

Ιβουπροφαίνη:

Απορρόφηση

Η ιβουπροφαίνη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σύστημα. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορρό επιτυγχάνονται μία έως δύο ώρες μετά τη χορήγηση με άδειο στομάχι.

Επίσης ταχέως απορροφάται μετά τη χορήγησή του από το ορθό.

Κατανομή

Συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (90-99%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε δύο αδρανείς μεταβολίτες και αποβάλλεται από τους νεφρούς, κύρια σαν αδρανείς μεταβολίτες και λιγότερο σαν αμετάβλητη ιβουπροφαίνη.

Αποβολή

Η απέκκριση από τους νεφρούς είναι ταχεία και πλήρης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της στο πλάσμα είναι περίπου 2 ώρες.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το τοξικολογικό προφίλ ασφάλειας της ιβουπροφαίνης και της παρακεταμόλης έχει αποδειχθεί σε πειράματα σε ζώα και σε ανθρώπους από την εκτεταμένη κλινική εμπειρία. Δεν υπάρχουν νέα προκλινικά δεδομένα.

Δεν υπάρχουν συμβατικές μελέτες για την αξιολόγηση της τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με τη χρήση των ισχυόντων αποδεκτών προτύπων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας:

Άμυλο αραβοσίτου

Σορβικό κάλιο

Προζελατινοποιημένο άμυλο

Ποβιδόνη
Στεατικό οξύ
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:

Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Διοξείδιο του τιτανίου
Τάλκης καθαρισμένος

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Χάρτινο κουτί συσκευασίας το οποίο περιέχει 20 ή 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα ανά 10 σε 2 ή 3 blisters από PVC & Aluminium foil και ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη και άλλο χειρισμό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ
Α.Β.Ε.Ε.

14° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας 1

145 64 Κηφισιά

Τηλ.: 210 8072512

Fax: 210 8078907

e-mail: unipharma@uni-pharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10744/23.09.2019 (ΟΡΘΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ: 14.10.2019).

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

18.03.2019.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12.01.2021.