

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BUSCOFEM EXTRA 400 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg ιβουπροφαίνης και 100 mg καφεΐνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό, επίμηκες, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μεγέθους 17,8 mm x 8,6 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BUSCOFEM EXTRA ενδείκνυται για ενήλικες για τη βραχυχρόνια συμπτωματική θεραπεία του οξέος άλγους μέτριας έντασης, όπως η οδονταλγία ή η κεφαλαλγία (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για το οξύ έως μέτριας έντασης άλγος συνιστάται εφάπαξ χορήγηση 400 mg ιβουπροφαίνης και 100 mg καφεΐνης. Η χορήγηση μπορεί να επαναληφθεί μετά από 6-8 ώρες, χωρίς να υπερβαίνεται η μέγιστη ημερήσια δόση των 1.200 mg ιβουπροφαίνης και 300 mg καφεΐνης. Η διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να ξεπερνά τις 3 ημέρες.

Για καταστάσεις ήπιας έντασης άλγους ή όταν η διάρκεια της θεραπείας ξεπερνά τις 3 ημέρες, το BUSCOFEM EXTRA δε συνιστάται. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με μία δραστική ουσία στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, π.χ. Ιβουπροφαίνη 200 mg.

Για βραχυχρόνια χρήση μόνο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας την ελάχιστη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο χρονικό διάστημα που είναι απαραίτητο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με στομαχική ευαισθησία το BUSCOFEM EXTRA συνιστάται να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ηλικιωμένους, συνεπώς δεν μπορούν να γίνουν ειδικές συστάσεις σχετικά με τη δόση. Καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τα ΜΣΑΦ και/ή την καφεΐνη (βλ. παράγραφο 4.4), συνιστάται ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση των ηλικιωμένων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ωστόσο θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4). (Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4). (Για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του BUSCOFEM EXTRA σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Χρήση από στόματος.

Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας (π.χ. βρογχόσπασμος, άσθμα, ρινίτιδα, αγγειοοίδημα ή κνίδωση) που σχετίζεται με τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).
- Αδιευκρίνιστες διαταραχές της αιμοποίησης.
- Ενεργό, ή ιστορικό υποτροπιάζοντος ή υπάρχοντος πεπτικού έλκους/αιμορραγίας (δύο ή περισσότερα ξεχωριστά επεισόδια αποδεδειγμένου έλκους ή αιμορραγίας).
- Ιστορικό αιμορραγίας ή διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα, που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με ΜΣΑΦ.
- Αγγειοεγκεφαλική ή άλλη ενεργή αιμορραγία.
- Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου IV κατά NYHA).
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.
- Τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Σοβαρή αφυδάτωση (οφειλόμενη σε έμετο, διάρροια ή ανεπαρκή πρόσληψη υγρών).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας την ελάχιστη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα που είναι απαραίτητο για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. κινδύνους του γαστρεντερικού και καρδιαγγειακού συστήματος παρακάτω).

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ορισμένες παθήσεις, οι οποίες ενδέχεται να επιδεινωθούν:

- συστηματικός ερυθματώδης λύκος και μεικτή νόσος του συνδετικού ιστού – αυξημένος κίνδυνος άσηπτης μηνιγγίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8).
- συγγενής διαταραχή μεταβολισμού των πορφυρινών (π.χ. οξεία διαλείπουσα πορφυρία).
- διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος και χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (π.χ. ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn) (βλ. παράγραφο 4.8).
- υπέρταση και/ή καρδιακή δυσλειτουργία καθώς η νεφρική λειτουργία μπορεί να επιδεινωθεί (βλ. παράγραφο 4.8).
- νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.8).
- ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.8).
- αμέσως μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση.
- σε ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση σε άλλες ουσίες, καθώς ενδέχεται να είναι ευπαθείς στην ανάπτυξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας και στην ιβουπροφαίνη.
- σε ασθενείς που πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες ή χρόνιες

αποφρακτικές αναπνευστικές διαταραχές, καθώς αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων. Αυτές μπορεί να εκδηλωθούν ως κρίσεις άσθματος (το λεγόμενο άσθμα από αναλγητικά), οίδημα Quincke ή κνίδωση.

Επιδράσεις στο γαστρεντερικό

Η χρήση του BUSCOFEM EXTRA ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.5) και θα πρέπει να αποφεύγεται.

Αιμορραγία, εξέλκωση ή διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, οι οποίες μπορεί να είναι θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικών συμβαμάτων.

Κατά την εμφάνιση αιμορραγίας ή εξέλκωσης του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβουπροφαίνη, συνιστάται διακοπή της θεραπείας.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας, εξέλκωσης ή διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα είναι υψηλότερος όταν αυξάνονται οι δόσεις των ΜΣΑΦ, σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδίως εάν περιπλέκεται με αιμορραγία ή διάτρηση, καθώς και σε ηλικιωμένους. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με τη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση. Η θεραπεία συνδυασμού με προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς της αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να εξετάζεται για αυτούς τους ασθενείς, καθώς και για ασθενείς που χρήζουν ταυτόχρονης χορήγησης χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι πιθανό να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης συμβάντων στο γαστρεντερικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Στον ασθενή πρέπει να δίνεται η οδηγία να διακόψει το φαρμακευτικό προϊόν και να συμβουλευτεί αμέσως έναν ιατρό σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρού άλγους στην άνω κοιλιακή χώρα ή μέλαινας ή αιματέμεσης. Στους ασθενείς με ιστορικό τοξικότητας στο γαστρεντερικό, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, θα πρέπει να συνιστάται να αναφέρουν τυχόν ασυνήθιστα κοιλιακά συμπτώματα (ειδικά αιμορραγία του γαστρεντερικού) ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας.

Θα πρέπει να συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο εξέλκωσης ή αιμορραγίας, όπως από στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αντιαμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παθήσεων του γαστρεντερικού (π.χ. ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn) καθώς η κατάστασή τους ενδέχεται να επιδεινωθεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, ορισμένες από αυτές θανατηφόρες, που συμπεριλαμβάνουν αποφολιωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σε συνδυασμό με τη χρήση ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων πρώιμα κατά την πορεία της θεραπείας, με εμφάνιση της αντίδρασης μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) έχει αναφερθεί σε σχέση με προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη. Το BUSCOFEM EXTRA θα πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλαβών του βλεννογόνου, ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Κατ' εξαίρεση, η ανεμοβλογιά ενδέχεται να σχετίζεται με την εμφάνιση σοβαρών λοιμωδών επιπλοκών του δέρματος και των μαλακών μορίων. Λόγω της πιθανότητας επιδείνωσης αυτών των λοιμώξεων από τα ΜΣΑΦ, συνιστάται να αποφεύγεται η χρήση της ιβουπροφαίνης σε περίπτωση ανεμοβλογιάς.

Απόκρυψη συμπτωμάτων υποκείμενων λοιμώξεων

Το BUSCOFEM EXTRA 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 ανεμοβλογιάς. Όταν το BUSCOFEM EXTRA 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.

Καρδιαγγειακές και αγγειοεγκεφαλικές επιδράσεις

Απαιτείται προσοχή πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών, υπέρταση και οίδημα σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η χρήση της ιβουπροφαίνης, ιδίως σε υψηλή δόση (2.400 mg/ημέρα), ενδέχεται να σχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αρτηριακών θρομβωτικών συμβαμάτων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Συνολικά, οι επιδημιολογικές μελέτες δεν καταδεικνύουν ότι η χαμηλή δόση ιβουπροφαίνης (π.χ. ≤ 1.200 mg/ημέρα) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών συμβαμάτων.

Ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-III), εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσο και/ή αγγειοεγκεφαλική νόσο θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ιβουπροφαίνη μόνο μετά από προσεκτική εξέταση, ενώ οι υψηλές δόσεις (2.400 mg/ημέρα) θα πρέπει να αποφεύγονται.

Προσεκτική αξιολόγηση απαιτείται επίσης πριν από την έναρξη πιο μακροχρόνιας θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα (π.χ., υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα), ιδιαίτερα εάν απαιτούνται υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης (2.400 mg/ημέρα).

Υπερευαισθησία

Σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ., αναφυλακτική καταπληξία) παρατηρούνται πολύ σπάνια. Στα πρώτα σημεία μίας αντίδρασης υπερευαισθησίας (π.χ. οίδημα του προσώπου, αγγειοοίδημα, δύσπνοια, ταχυκαρδία, πτώση της αρτηριακής πίεσης, αναφυλακτική καταπληξία) μετά τη λήψη του Ibuprofen+Caffeine/Sanofi, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Στον ασθενή θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να ζητήσει αμέσως τη βοήθεια ενός ιατρού.

Επιδράσεις στις παραμέτρους του ήπατος, των νεφρών και του αίματος

Η ιβουπροφαίνη ενδέχεται να αναστείλει προσωρινά τη λειτουργία των αιμοπεταλίων του αίματος (συσσώρευση θρομβοκυττάρων). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με διαταραχές των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας με ιβουπροφαίνη, οι παράμετροι του ήπατος και των νεφρών καθώς και οι παράμετροι του αίματος θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά. Τα πρώτα σημεία των διαταραχών της αιμοποίησης μπορεί να είναι πυρετός, πονόλαιμος, επιφανειακές πληγές στο στόμα, ενοχλήματα που ομοιάζουν με γρίπη, σοβαρή ατονία, ρινορραγίες και αιμορραγία του δέρματος.

Σε γενικές γραμμές, η καθ' ἑξίν λήψη παυσίπων, ιδιαίτερα στην περίπτωση συνδυασμού πολλών αναλγητικών δραστικών ουσιών, ενδέχεται να οδηγήσει σε μόνιμη νεφρική βλάβη με κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας (νεφροπάθεια από αναλγητικά). Αυτός ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί σε περίπτωση σωματικής καταπόνησης που σχετίζεται με απώλεια αλάτων και αφυδάτωση. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Παρατεταμένη χρήση αναλγητικών

Η παρατεταμένη χρήση οποιουδήποτε τύπου αναλγητικού για την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωσή της. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί ή πιθανολογείται αυτή η κατάσταση, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Η διάγνωση κεφαλαλγίας λόγω κατάχρησης φαρμάκων (ΜΟΗ) θα πρέπει να πιθανολογείται σε ασθενείς με συχνές ή καθημερινές κεφαλαλγίες παρά την τακτική χρήση (ή εξαιτίας της τακτικής χρήσης) φαρμακευτικών προϊόντων για την κεφαλαλγία.

Ταυτόχρονη κατανάλωση αλκοόλ

Με την ταυτόχρονη κατανάλωση αλκοόλ, οι σχετιζόμενες με τη δραστική ουσία ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα εκείνες που αφορούν στο γαστρεντερικό ή το κεντρικό νευρικό σύστημα, ενδέχεται να αυξηθούν με τη χρήση ΜΣΑΦ.

Οφθαλμολογικές επιδράσεις

Οι ασθενείς που αναφέρουν οφθαλμικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιβουπροφαίνη θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία και να υποβληθούν σε οφθαλμολογικές εξετάσεις.

Καφεΐνη

Η υπερβολική λήψη καφεΐνης (π.χ. καφές, τσάι, τρόφιμα, άλλα φάρμακα και ποτά) θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.9).

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χρήση καφεΐνης σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό (κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από την καφεΐνη) ή αρρυθμίες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τα ΜΣΑΦ, ιδίως αιμορραγία και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, οι οποίες ενδέχεται να είναι θανατηφόρες.

Στα αρχικά στάδια της θεραπείας, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση της αποβαλλόμενης ποσότητας ούρων και της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ασθενείς με χρόνια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, ασθενείς που είναι υποογκαιμικοί λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης και, ιδιαίτερα, σε ηλικιωμένους ασθενείς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χρήση ιβουπροφαίνης με:	Πιθανές επιδράσεις:
Άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των σαλικυλικών:	Η ταυτόχρονη χορήγηση διάφορων ΜΣΑΦ ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ελκών και αιμορραγίας του γαστρεντερικού λόγω συνεργικής δράσης. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση ιβουπροφαίνης με άλλα ΜΣΑΦ θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).
Διγοξίνη:	Η ταυτόχρονη χρήση ιβουπροφαίνης με φαρμακευτικά σκευάσματα διγοξίνης ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό. Δεν απαιτείται έλεγχος της διγοξίνης στον ορό όταν χρησιμοποιείται όπως συνιστάται (για μέγιστο διάστημα 3 ημερών).
Κορτικοστεροειδή:	Τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα του γαστρεντερικού (π.χ. εξέλκωση ή αιμορραγία του γαστρεντερικού) (βλ. παράγραφο 4.4).
Αντιαμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα:	Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ:	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος γενικά δε συνιστάται λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών.</p> <p>Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστέλλει ανταγωνιστικά τη δράση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Παρότι υπάρχουν ασάφειες σχετικά με την αναγωγή αυτών των δεδομένων σε κλινικές συνθήκες, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα μείωσης της καρδιοπροστατευτικής δράσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος χαμηλής δοσολογίας από την τακτική, μακροχρόνια χρήση ιβουπροφαίνης. Δε θεωρείται πιθανή η εμφάνιση κλινικά σημαντικής επίδρασης κατά την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1).</p>
Αντιπηκτικά:	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να ενισχύσουν τη δράση των αντιπηκτικών (βλ. παράγραφο 4.4).
Φαινοτοΐνη:	Η ταυτόχρονη χρήση ιβουπροφαίνης με φαρμακευτικά προϊόντα φαινοτοΐνης ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό. Δεν απαιτείται έλεγχος των επιπέδων της φαινοτοΐνης στον ορό όταν χρησιμοποιείται όπως συνιστάται (για μέγιστο διάστημα 3 ημερών).
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI):	Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).
Λίθιο:	Η ταυτόχρονη χρήση ιβουπροφαίνης με φαρμακευτικά σκευάσματα λιθίου ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στον ορό. Δεν απαιτείται έλεγχος του λιθίου στον ορό όταν χρησιμοποιείται όπως συνιστάται (μέγιστο διάστημα 3 ημερών).
Προβενεσίδη και σουλφινπυραζόνη:	Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προβενεσίδη ή σουλφινπυραζόνη ενδέχεται να καθυστερήσουν την απέκκριση της ιβουπροφαίνης.
Διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, αποκλειστές β-υποδοχέων και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II:	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να μειώσουν τη δράση των διουρητικών και άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Σε ορισμένους ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία), η συγχορήγηση ενός αναστολέα ΜΕΑ, αποκλειστών των β-υποδοχέων ή ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση ενδέχεται να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και θα πρέπει να εξετάζεται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη ταυτόχρονης θεραπείας, και στη συνέχεια περιοδικά.
Καλιοσυντηρητικά διουρητικά:	Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης και καλιοσυντηρητικών διουρητικών ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία. Συνιστάται έλεγχος του καλίου στον ορό.
Μεθοτρεξάτη:	Η χορήγηση της ιβουπροφαίνης μέσα σε 24 ώρες πριν ή μετά τη χορήγηση μεθοτρεξάτης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις μεθοτρεξάτης και σε αύξηση της τοξικής δράσης της.

Κυκλοσπορίνη:	Ο κίνδυνος βλαβερής επίδρασης στους νεφρούς λόγω της κυκλοσπορίνης αυξάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση ορισμένων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η επίδραση αυτή ενδέχεται επίσης να είναι συναφής για το συνδυασμό της κυκλοσπορίνης με ιβουπροφαίνη.
Τακρόλιμους:	Ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας αυξάνεται κατά τη συγχορήγηση αυτών των δύο φαρμακευτικών προϊόντων.
Ζιδοβουδίνη:	Υπάρχουν στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμάθρων και αιματομάτων σε HIV (+) αιμορροφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ζιδοβουδίνη και ιβουπροφαίνη.
Σουλφονουλουρίες:	Κλινικές έρευνες έχουν δείξει αλληλεπιδράσεις μεταξύ μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και αντιδιαβητικών (σουλφονουλουρίες). Παρότι δεν έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην ιβουπροφαίνη και σε σουλφονουλουρίες, συνιστάται έλεγχος των τιμών της γλυκόζης αίματος ως μέτρο πρόληψης σε συγχορήγηση.
Αντιβιοτικά τύπου κινολόνης:	Δεδομένα από μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι τα ΜΣΑΦ μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης σπασμών που σχετίζεται με τα αντιβιοτικά τύπου κινολόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ και κινολόνες μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σπασμών.
Αναστολείς CYP2C9:	Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης με αναστολείς του CYP2C9 ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε ιβουπροφαίνη (υπόστρωμα του CYP2C9). Σε μία μελέτη με βορικοναζόλη και φλουκοναζόλη (αναστολείς του CYP2C9), καταδείχθηκε S(+)αύξηση έκθεσης σε ιβουπροφαίνη κατά περίπου 80 έως 100%. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ιβουπροφαίνης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα ισχυροί αναστολείς του CYP2C9, ιδίως όταν χορηγείται υψηλή δόση (2.400 mg/ημέρα) ιβουπροφαίνης με βορικοναζόλη ή με φλουκοναζόλη.
Μιφεπριστόνη:	Τα ΜΣΑΦ δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για 8-12 ημέρες μετά τη χορήγηση μιφεπριστόνης καθώς μπορεί να μειώσουν τη δράση της μιφεπριστόνης.
Gingko biloba:	Ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας.

Ταυτόχρονη χρήση καφεΐνης με:	Πιθανές επιδράσεις:
Βαρβιτουρικά, αντισταμινικά και άλλα φάρμακα με κατασταλτική δράση:	Η καφεΐνη ενδέχεται να ανταγωνιστεί την κατασταλτική δράση.
Βαρβιτουρικά και κάπνισμα:	Αυτά αυξάνουν τον μεταβολισμό της καφεΐνης στο ήπαρ.
Συμπαθητικομιμητικά, θυροξίνη και άλλα φάρμακα με ταχυκαρδιακή δράση:	Η συγχορήγηση ενδέχεται να αυξήσει την ταχυκαρδιακή δράση.
Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά, σιμετιδίνη, φλουβοξαμίνη και δισουλφιράμη:	Η συγχορήγηση μειώνει τον μεταβολισμό της καφεΐνης στο ήπαρ.
Θεοφυλλίνη:	Η καφεΐνη μειώνει την απέκκριση της θεοφυλλίνης.
Αντιβιοτικά τύπου κινολόνης:	Η συγχορήγηση μπορεί να καθυστερήσει την αποβολή της καφεΐνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την κύηση και/ή την ανάπτυξη του εμβρύου/κνήματος. Τα δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες εγείρουν ανησυχία σχετικά με αυξημένο κίνδυνο αποβολής, καρδιακών δυσπλασιών και γαστροσχιστίας μετά τη χρήση ενός αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών στα πρώιμα στάδια της κύησης. Ο απόλυτος κίνδυνος καρδιαγγειακής δυσπλασίας αυξήθηκε από λιγότερο από 1%, σε

περίπου 1,5%. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε ζώα, η χορήγηση ενός αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε αυξημένη απώλεια πριν και μετά εμφύτευση και θνητότητα του εμβρύου-κνήματος. Επιπλέον, αυξημένος αριθμός περιστατικών διαφόρων δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, έχει 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 κύησης, η ιβουπροφαίνη δε συνιστάται εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητη. Εάν η ιβουπροφαίνη χρησιμοποιηθεί από μία γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει, ή κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης, η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και η διάρκεια της θεραπείας όσο το δυνατόν συντομότερη.

Κατά η διάρκεια του τρίτου τρίμηνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν το έμβρυο σε:

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρο κλείσιμο του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)
- νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγοϋδράμνιο

τη μητέρα και το νεογνό, στο τέλος της κύησης σε:

- πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, μία αντιπηκτική επίδραση που μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και με πολύ χαμηλές δόσεις.
- αναστολή των συσπάσεων της μήτρας οδηγώντας σε καθυστέρηση ή παράταση του τοκετού.

Κατά συνέπεια, το BUSCOFEM EXTRA αντενδείκνυται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η παρατεταμένη λήψη υψηλών ποσοτήτων καφεΐνης μπορεί να οδηγήσει σε αυθόρμητη αποβολή ή πρώιμο τοκετό σε έγκυες γυναίκες. Μη κλινικές μελέτες έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε πολύ υψηλές δόσεις.

Θηλασμός

Η ιβουπροφαίνη και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν γνωστές επιβλαβείς επιδράσεις σε βρέφη. Ως εκ τούτου, για τη βραχυχρόνια θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση (βλ. παράγραφος 4.2), σε γενικές γραμμές δεν είναι απαραίτητη η διακοπή του θηλασμού.

Η καφεΐνη περνά στο μητρικό γάλα και μπορεί να επηρεάσει την κατάσταση και τη συμπεριφορά του βρέφους. Έχουν αναφερθεί ευερεθιστότητα και διαταραχή των συνηθειών του ύπνου σε βρέφη. Το BUSCOFEM EXTRA θα πρέπει να χρησιμοποιείται από θηλάζουσες μητέρες μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Γονιμότητα

Υπάρχουν μερικές ενδείξεις που δείχνουν ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη σύνθεση της κυκλοοξυγενάσης/ προσταγλανδίνης ενδέχεται να επηρεάσουν τη γυναικεία γονιμότητα μέσω επίδρασης στην ωορρηξία. Αυτό είναι αναστρέψιμο με τη διακοπή της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καθώς με τη χρήση του BUSCOFEM EXTRA σε υψηλές δόσεις ενδέχεται να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως κούραση, ζάλη και οπτικές διαταραχές, η ικανότητα αντίδρασης και η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων ενδέχεται να επηρεαστούν σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Αυτό ισχύει σε μεγαλύτερο βαθμό σε

συνδυασμό με αλκοόλ.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο κατάλογος των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβάνει όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη θεραπεία με ιβουπροφαίνη, καθώς και εκείνες κατά τη μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα.

Αναφορικά με τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι είναι κυρίως δοσοεξαρτώμενες και ποικίλλουν από άτομο σε άτομο.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται συχνότερα είναι γαστρεντερικής φύσης. Μπορεί να εμφανιστούν πεπτικά έλκη, διάτρηση ή αιμορραγία του γαστρεντερικού, μερικές φορές θανατηφόρα, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.4). Μετά τη χορήγηση έχουν αναφερθεί ναυτία, έμετος, διάρροια, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μέλαινα, αιματέμεση, ελκώδης στοματίτιδα, επιδείνωση της κολίτιδας και της νόσου του Crohn (βλ. παράγραφο 4.4). Λιγότερο συχνά έχει παρατηρηθεί γαστρίτιδα. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας από το γαστρεντερικό εξαρτάται από το εύρος της δόσης και τη διάρκεια της χρήσης.

Οίδημα, υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί σε συσχέτιση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση της ιβουπροφαίνης, ιδιαίτερα σε υψηλή δόση (2.400 mg/ημέρα), ενδέχεται να σχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θρομβωτικών αρτηριακών συμβαμάτων (για παράδειγμα, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία κλινική μελέτη στην οποία διερευνήθηκε η επίδραση του BUSCOFEM EXTRA στο άλγος μετά από εξαγωγή πολλαπλών γομφίων, η συχνότητα εμφάνισης φατνιακής οστεΐτιδας που αναφέρθηκε ήταν 2,8% και της αφθώδους στοματίτιδας 1,4%.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι θα πρέπει να διακόψουν αμέσως τη λήψη του BUSCOFEM EXTRA και να ζητήσουν τη συμβουλή ενός ιατρού εάν παρουσιάσουν μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατηγοριοποιούνται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: 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)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητες	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ σπάνιες	Επιδείνωση φλεγμονών σχετιζόμενων με λοίμωξη (π.χ. ανάπτυξη νεκρωτικής περιτονίτιδας). ² Συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας (αυχενική δυσκαμψία, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, πυρετός ή αποπροσανατολισμός) ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, μεικτή νόσος συνδετικού ιστού). ²
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Διαταραχές της αιμοποίησης (αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία, ακοκκιοκυττάρωση). ²
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με δερματικά εξανθήματα και κνησμό, καθώς και κρίσεις άσθματος (με πτώση της αρτηριακής πίεσης). ²

	Πολύ σπάνιες	Σοβαρές γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, τα σημεία μπορεί να είναι οίδημα προσώπου, αγγειοοίδημα, δύσπνοια, ταχυκαρδία, μείωση της αρτηριακής πίεσης, αναφυλακτική καταπληξία. ²
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Ψυχωσικές αντιδράσεις ^{1,2}
	Πολύ σπάνιες	Κατάθλιψη ²
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη ^{1,2} , αϋπνία ^{1,2,3} , κεφαλαλγία ⁴
	Όχι συχνές	Διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως διέγερση ² , ευερεθιστότητα ² ή κόπωση ²
	Μη γνωστές	Τρόμος ³
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Οπτικές διαταραχές. ² Σε αυτή την περίπτωση η χρήση του BUSCOFEM EXTRA θα πρέπει να διακόπτεται και να διεξάγονται οφθαλμολογικές εξετάσεις.
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Σπάνιες	Εμβόες ² , απώλεια ακοής ²
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών ^{1,2}
	Πολύ σπάνιες	Καρδιακή ανεπάρκεια ² , έμφραγμα του μυοκαρδίου ²
	Μη γνωστές	Ταχυκαρδία ³
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ σπάνιες	Αρτηριακή υπέρταση ² , αγγειίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Γαστρεντερικές ενοχλήσεις ^{2,3} όπως πύρωση ² , κοιλιακό άλγος ² , ναυτία ^{1,2} , έμετος ² , μετεωρισμός ² , διάρροια ² , δυσκοιλιότητα ² , ήπια απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό η οποία σε σπάνιες περιπτώσεις οδηγεί σε αναιμία ²
	Όχι συχνές	Γαστρεντερικά έλκη, ενδεχομένως με αιμορραγία και/ή διάτρηση, μέλαινα, αιματέμεση, ελκώδης στοματίτιδα, παρόξυνση κολίτιδας και νόσου του Crohn, γαστρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4) ²
	Πολύ σπάνιες	Οισοφαγίτιδα ² , παγκρεατίτιδα ² , σχηματισμός εντερικών στενώσεων που προσομοιάζουν με διάφραγμα ²
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Ηπατική δυσλειτουργία, ηπατική βλάβη, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια θεραπεία, ηπατική ανεπάρκεια, οξεία ηπατίτιδα. ²
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ σπάνιες	Πομφολυγώδεις αντιδράσεις, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), αλωπεκία, σοβαρές δερματικές λοιμώξεις, επιπολικές μαλακών μορίων σε λοίμωξη από ανεμοβλογιά. ²
	Μη γνωστές	Αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS) Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) Αντίδραση φωτοευαισθησίας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Σπάνιες	Βλάβη του νεφρικού ιστού (νέκρωση νεφρικής θηλής), αυξημένες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στο αίμα, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας στο αίμα. ²
	Πολύ σπάνιες	Οιδήματα (ιδίως σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή νεφρική ανεπάρκεια), νεφρωσικό σύνδρομο, διάμεση νεφρίτιδα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια. ²
¹ Αναγνωρισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία συνδυασμού με ιβουπροφαίνη και καφεΐνη ² Αναγνωρισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες της ιβουπροφαίνης βάσει της ευρωπαϊκής ΠΧΠ της ιβουπροφαίνης ³ Αναγνωρισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες της καφεΐνης, βάσει της εμπειρίας με άλλα προϊόντα συνδυασμού που περιέχουν καφεΐνη ⁴ Βάσει μίας κλινικής μελέτης με 282 ασθενείς		

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
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Ιβουπροφαίνη

Τα συμπτώματα σε υπερδοσολογία μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος ή, πιο σπάνια, διάρροια. Νυσταγμός, θαμπή όραση, εμβοές, κεφαλαλγία και αιμορραγία του γαστρεντερικού είναι επίσης πιθανό να εμφανιστούν. Σε περίπτωση πιο σοβαρής δηλητηρίασης, παρατηρείται τοξικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα που εκδηλώνεται ως ίλιγγος, υπνηλία, περιστασιακά διέγερση, απώλεια της συνείδησης ή κόμα. Περιστασιακά, οι ασθενείς εμφανίζουν σπασμούς. Σε σοβαρές περιπτώσεις δηλητηρίασης μπορεί να εμφανιστεί μεταβολική οξέωση. Μπορεί να εμφανιστούν υποθερμία και υπερκαλιαιμία. Μπορεί να εμφανιστούν οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική βλάβη, υπόταση, αναπνευστική καταστολή και κυάνωση. Σε ασθενείς με άσθμα είναι πιθανόν να εμφανιστεί παρόξυνση του άσθματος. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

Καφεΐνη

Συμπτώματα τοξικότητας μπορεί να εμφανιστούν σε υψηλές δόσεις καφεΐνης (250-500 mg) και άνω εάν η δόση ληφθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Τα πρώτα συμπτώματα της οξείας δηλητηρίασης από καφεΐνη είναι συνήθως τρόμος και ανησυχία. Αυτά ακολουθούνται από ναυτία, έμετο, ταχυκαρδία και σύγχυση. Στην περίπτωση σοβαρής δηλητηρίασης μπορεί να εμφανιστούν παραλήρημα, επιληπτικές κρίσεις, υπερκοιλιακές και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, υποκαλιαιμία και υπεργλυκαιμία.

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Ibuprofen+Caffeine/Sanofi

Η αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική και να περιλαμβάνει τη διατήρηση των αεροφόρων οδών καθαρών και την παρακολούθηση των καρδιακών και των ζωτικών σημείων έως ότου σταθεροποιηθούν. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο από στόματος χορήγησης ενεργού άνθρακα, εάν ο ασθενής προσέλθει εντός 1 ώρας από την κατάποση μιας δυνητικά τοξικής ποσότητας, ή πλύσης στομάχου. Τα συμπτώματα στο ΚΝΣ και οι σπασμοί μπορούν να αντιμετωπιστούν με βενζοδιαζεπίνες. Οι υπερκοιλιακές ταχυαρρυθμίες μπορούν να ελεγχθούν χρησιμοποιώντας ενδοφλεβίως χορηγούμενους β-αποκλειστές, όπως προπρανολόλη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη και αντιρρευματικά προϊόντα, μη στεροειδή, παράγωγα του προπιονικού οξέος.

Κωδικός ATC: M01AE51

Μηχανισμός δράσης

Ιβουπροφαίνη

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ), το οποίο στα συνήθη πειραματικά μοντέλα φλεγμονής σε ζώα έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό μέσω της αναστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

Καφεΐνη

Η καφεΐνη είναι μία μεθυλοξανθίνη, η οποία έχει αντιαλγαισθητική δράση κυρίως μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων αδενosίνης και της αναστολής της σύνθεσης PG.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ιβουπροφαίνη

Στον άνθρωπο, η ιβουπροφαίνη μειώνει το σχετιζόμενο με τη φλεγμονή άλγος, τα οίδημα και τον πυρετό. Επιπλέον, η ιβουπροφαίνη αναστέλλει αναστρέψιμα την επαγόμενη από την ADP και το κολλαγόνο συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη πιθανόν να αναστέλλει ανταγωνιστικά τη δράση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Κάποιες φαρμακοδυναμικές μελέτες υποδεικνύουν ότι όταν ελήφθησαν εφάπαξ δόσεις ιβουπροφαίνης 400 mg εντός 8 ωρών πριν ή εντός 30 λεπτών μετά τη χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (81 mg) άμεσης απελευθέρωσης, παρουσιάστηκε μειωμένη δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στο σχηματισμό θρομβοξάνων ή στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Παρότι υπάρχουν ασάφειες σχετικά με την αναγωγή αυτών των δεδομένων σε κλινικές συνθήκες, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα μείωσης της καρδιοπροστατευτικής δράσης των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος από την τακτική, μακροχρόνια χρήση ιβουπροφαίνης. Δεν θεωρείται πιθανή η εμφάνιση κλινικά σημαντικής επίδρασης κατά την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Καφεΐνη

Η καφεΐνη είναι ένα ήπιο διεγερτικό και χρησιμοποιείται ως ενισχυτικό της αναλγησίας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το όφελος του BUSCOFEM EXTRA έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με οξεία οδονταλγία ως μοντέλο σωματικού άλγους. Η επίδραση μπορεί να διαφέρει ποσοτικά ανάλογα με τον τύπο του άλγους (π.χ. δεν έχει τεκμηριωθεί όφελος για την οξεία οσφυαλγία ή την αυχεναλγία). Σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν 562 ασθενείς με οξύ άλγος μέτριας έως σοβαρής έντασης μετά από εξαγωγή οδόντος, διερευνήθηκε ο συνδυασμός 400 mg ιβουπροφαίνης με 100 mg καφεΐνης. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό εμφάνισαν στατιστικά σημαντική και κλινικά σχετιζόμενη ενισχυμένη μείωση της έντασης του άλγους (≥ 1 στην αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης NRS) σε σύγκριση με την ιβουπροφαίνη μεμονωμένα στο χρονικό διάστημα των 0,5-2 ωρών. Έως τέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά, αλλά η μέση διαφορά στην ένταση του άλγους ήταν κάτω από 1 στην NRS.

Ο συνδυασμός της ιβουπροφαίνης με καφεΐνη επέδειξε σημαντικά μικρότερο χρονικό διάστημα έως την αντιληπτή ανακούφιση από το άλγος (55 λεπτά νωρίτερα σε σύγκριση με την ιβουπροφαίνη μεμονωμένα).

Σε αυτή τη μελέτη, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα της ιβουπροφαίνης 400 mg σε συνδυασμό με καφεΐνη 100 mg καταδείχθηκαν για μία περίοδο θεραπείας 5 ημερών. Η επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν αριθμητικά υψηλότερη σε σχέση με την ιβουπροφαίνη μεμονωμένα.

Διεξήχθη μια άλλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό και δραστικό φάρμακο, διεθνής, πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη σύγκρισης της επίδρασης του FDC (συνδυασμός σταθερών δόσεων) που περιέχει ιβουπροφαίνη 400 mg και καφεΐνη 100 mg έναντι του συνδυασμού ιβουπροφαίνης 400 mg και εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με οξεία οσφυαλγία ή αυχεναλγία. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στο άλγος κατά την κίνηση για τη χειρότερη διαδικασία (POMWP) από την έναρξη της μελέτης έως μία ημέρα μετά την έναρξη της θεραπείας. Και οι δύο δραστικές θεραπείες επέδειξαν παρόμοιες μειώσεις στο POMWP. Ο δευτερεύων στόχος ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανεκτικότητας του συνδυασμού 400 mg ιβουπροφαίνης/100 mg καφεΐνης σε σύγκριση με ένα δισκίο ιβουπροφαίνης 400 mg και εικονικό φάρμακο. Το συνολικό ποσοστό ασθενών με εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία ΑΕ σε αυτή τη μελέτη ήταν χαμηλό (εικονικό φάρμακο: 5,6%, ιβουπροφαίνη: 7,1%, ιβουπροφαίνη/καφεΐνη: 7,8%). Η μελέτη απέτυχε να καταδείξει ότι ο συνδυασμός σταθερών δόσεων ιβουπροφαίνης 400 mg και καφεΐνης 100 mg είναι ανώτερος της ιβουπροφαίνης 400 mg ή του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά στην αναλγητική δράση σε ασθενείς με οσφυαλγία ή αυχεναλγία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ιβουπροφαίνη

Απορρόφηση

Μετά από στόματος χορήγηση, η ιβουπροφαίνη απορροφάται σχεδόν πλήρως από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Μετά την από στόματος χορήγηση δόσεων ιβουπροφαίνης 400 mg, επιτεύχθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις ιβουπροφαίνης στο πλάσμα $31,0 \pm 17,2 \mu\text{g/mL}$ (C_{max}) εντός διάμεσου χρονικού διαστήματος 1,5-1,9 ωρών (t_{max}). Η ταυτόχρονη χορήγηση με τροφή μπορεί να καθυστερήσει τον t_{max} περίπου κατά 2 φορές. Η γεωμετρική μέση τιμή της περιοχής υπό την καμπύλη συγκέντρωση-χρόνου έως το τελευταίο χρονικό σημείο μέτρησης ($\text{AUC}_{0-t} \pm \% \text{gCV}$) έχει υπολογιστεί σε $133,0 \pm 22,2 \mu\text{g/mL/h}$.

Κατανομή

Το ποσοστό δέσμευσης σε πρωτεΐνες πλάσματος ανέρχεται περίπου σε 99%. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της ιβουπροφαίνης μετά την από στόματος χορήγηση είναι περίπου 0,1-0,2 L/kg. Η ιβουπροφαίνη μπορεί να περάσει στο ανθρώπινο μητρικό γάλα και η παρουσία της μειώνεται με τη συγκέντρωση πρωτεΐνης και τη διάρκεια της γαλουχίας. Η σχετική δόση της ιβουπροφαίνης στο βρέφος έχει προσδιοριστεί ποσοτικά ότι είναι $\leq 10\%$, ποσοστό το οποίο θεωρείται ασφαλές ακόμα και για πρόωρα βρέφη. Η ιβουπροφαίνη αναμένεται να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον φραγμό αίματος-εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Στο αρθρικό υγρό εντοπίζονται σταθερές συγκεντρώσεις ιβουπροφαίνης της τάξεως των 5-8 mg/L 2 έως 8 ώρες μετά τη χορήγηση. Η C_{max} στο αρθρικό υγρό είναι περίπου το ένα τρίτο της C_{max} στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός

Ο βιομετασχηματισμός στο ήπαρ περιλαμβάνει σύζευξη της ιβουπροφαίνης με γλυκουρονικό οξύ και οξείδωση προς σχηματισμό δύο κύριων ανενεργών μεταβολιτών, της 2-υδροξυ-ιβουπροφαίνης και της καρβοξυ-ιβουπροφαίνης. Η αποδόμηση της ιβουπροφαίνης καταλύεται από τα CYP2C9, CYP2C8 και CYP2C19.

Αποβολή

Μετά από 24 ώρες, το $74,5\% \pm 9,6\%$ μίας δόσης ιβουπροφαίνης των 400 mg ανακτάται στα ούρα από το οποίο η ποσότητα της ελεύθερης δραστικής ιβουπροφαίνης αντιπροσωπεύει περίπου το 8%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής σε υγιή άτομα και σε άτομα με ηπατοπάθεια και νεφροπάθεια είναι 1,8-3,5 ώρες. Η φαινόμενη κάθαρση της ιβουπροφαίνης μετά την από στόματος χορήγηση είναι περίπου 0,05-0,1 L/h/kg.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ιβουπροφαίνης έχει αναφερθεί ως γραμμική στο δοσολογικό εύρος 200 έως 400 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Έχει αναφερθεί ότι η φαινόμενη κάθαρση, ο φαινόμενος όγκος κατανομής και ο μέσος χρόνος παραμονής της ιβουπροφαίνης σε ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας 65 έως 85 ετών) δε διαφέρουν από τα αντίστοιχα που έχουν αναφερθεί σε νεαρά άτομα (ηλικίας 22 έως 35 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ημίσεια ζωή της ιβουπροφαίνης κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης, δηλ., 1,3-1,9 ώρες, βρίσκεται στο εύρος της ημίσειας ζωής στα φυσιολογικά άτομα. Η ανάκτηση της ουσίας μέσω της αιμοδιύλισης αντιπροσωπεύει ένα μικρό κλάσμα της συνολικής προσλαμβανόμενης δόσης, δηλ. <4%. Η μη διαλυτότητα της ιβουπροφαίνης οφείλεται πιθανώς στην υψηλή της δέσμευση σε πρωτεΐνες. Οι ουραιμικοί ασθενείς ενδέχεται να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να επιτύχουν θεραπευτικές συγκεντρώσεις, ωστόσο δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η ημίσεια ζωή αποβολής σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία έχει υπολογιστεί ότι είναι 3,25 ώρες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά την από στόματος χορήγηση, η ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει καμία επίδραση στο προφίλ φαρμακοκινητικής της ιβουπροφαίνης, δηλ., στην AUC και στον $t_{1/2}$. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Καφεΐνη

Απορρόφηση

Η καφεΐνη απορροφάται ταχέως και πλήρως με χρόνο ημιζωής απορρόφησης περίπου 10 λεπτά, οι μέγιστες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται περίπου σε 30 – 40 λεπτά.

Κατανομή

Η καφεΐνη κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, τον πλακούντα και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η δέσμευση σε πρωτεΐνες είναι σχετικά χαμηλή (30 - 40%).

Βιομετασχηματισμός

Η καφεΐνη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως στο ήπαρ στους κύριους μεταβολίτες της, διμεθυλοξανθίνες, παραξανθίνη, θεοβρωμίνη και θεοφυλλίνη. Το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στο βιομετασχηματισμό της καφεΐνης είναι το CYP1A2, το οποίο ευθύνεται για περισσότερο από το 95% της κάθαρσης της καφεΐνης.

Αποβολή

Η ημίσεια ζωή αποβολής παρουσιάζει σχετική διακύμανση (2-12 ώρες).

Η καφεΐνη και οι μεταβολίτες της (παράγωγα ξανθίνης και ουρικού οξέος) απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών (86% της δόσης εντός 48 ωρών). Μόνο το 0,5% έως 2% της προσληφθείσας καφεΐνης που χορηγείται απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα.

Συνδυασμός ιβουπροφαίνης και καφεΐνης

Υπό συνθήκες νηστείας, το σκεύασμα ιβουπροφαίνης και καφεΐνης έχει αποδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμο με άλλα σκευάσματα που περιέχουν μόνο ιβουπροφαίνη. Το προφίλ φαρμακοκινητικής της καφεΐνης δεν τροποποιείται από την παρουσία ιβουπροφαίνης ή αντίστροφα.

Σε συνθήκες νηστείας (μετά από ολονύκτια νηστεία (≥ 10 ώρες)), η C_{max} είναι χαμηλότερη (κατά 41,9%) και ο T_{max} μεγαλύτερος (1,88 ώρες έναντι 0,50 ωρών) για την ιβουπροφαίνη από το BUSCOFEM EXTRA, σε σύγκριση με τη λυσινική ιβουπροφαίνη. Η έκθεση ήταν ισοδύναμη μεταξύ των δύο προϊόντων.

Υπό συνθήκες σίτισης, η C_{max} είναι υψηλότερη (κατά 12,7%), και ο T_{max} είναι μικρότερος (1,25 ώρες έναντι 1,625 ωρών) για την ιβουπροφαίνη από το Ibuprofen+Caffeine/Sanofi, σε

σύγκριση με ένα δισκίο λυσινικής ιβουπροφαίνης από το φάρμακο αναφοράς. Η έκθεση ήταν ισοδύναμη μεταξύ των δύο προϊόντων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ιβουπροφαίνη

Η υποχρόνια και χρόνια τοξικότητα της ιβουπροφαίνης σε πειράματα σε ζώα παρατηρήθηκε κυρίως με τη μορφή αλλοιώσεων και εξελκώσεων στον γαστρεντερικό σωλήνα. Μελέτες *in vitro* και *in vivo* δεν κατέδειξαν κλινικά σχετικά στοιχεία για ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνο δράση της ιβουπροφαίνης. Σε μελέτες σε αρουραίους και ποντίκια δεν βρέθηκαν στοιχεία καρκινογόνου επίδρασης της ιβουπροφαίνης. Η ιβουπροφαίνη δεν είχε επιπτώσεις στη γονιμότητα σε αρουραίους και μελέτες σε κουνέλια δεν υπέδειξαν ενδείξεις τερατογένεσης. Σε αρουραίους, η ιβουπροφαίνη προκάλεσε τοξικότητα στη μητέρα και στο έμβryo-κύημα, καθώς και αύξηση της επίπτωσης σκελετικών παραλλαγών σε υψηλές δόσεις από στόματος (600 mg/kg/ημέρα). Η επίπτωση εξωτερικών παραλλαγών αυξήθηκε σε δόσεις 255 mg/kg/ημέρα και άνω. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ιβουπροφαίνη διαπερνά τον πλακούντα.

Καφεΐνη

Η καφεΐνη δεν είναι μεταλλαξιογόνος αλλά κλαστογόνος και/ή ανευπλοειδογόνος σε αρκετούς σχετικούς *in vitro* ελέγχους γονοτοξικότητας με περιορισμένα στοιχεία *in vivo*. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία αναφορικά με την καρκινογένεση σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο. Η καφεΐνη σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα έχει αναφερθεί ότι προκαλεί αναστολή της ανάπτυξης του σκελετικού συστήματος και σοβαρές δυσπλασίες σε πειραματόζωα, που οφείλεται σε αιμοδυναμικές διαταραχές στη μητέρα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την τερατογόνο δράση της καφεΐνης στον άνθρωπο. Η καφεΐνη σε πολύ υψηλές δόσεις χορηγούμενες από στόματος επηρέασε τη θνητότητα μετά την εμφύτευση και τον δείκτη γονιμότητας σε αρουραίους και ποντίκια. Η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων στις παραμέτρους γονιμότητας δεν είναι γνωστή.

Συνδυασμός ιβουπροφαίνης/καφεΐνης

Σε μία 7-ήμερη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων χορηγούμενων από στόματος σε αρσενικούς αρουραίους, συγκρίθηκαν άπαξ ημερησίως δόσεις συνδυασμών ιβουπροφαίνης/καφεΐνης (120 mg/30 mg και 180 mg/45 mg ανά kg σωματικού βάρους) με τα επιμέρους συστατικά, την ιβουπροφαίνη (120 και 180 mg/kg σωματικού βάρους) και την καφεΐνη (30 και 45 mg/kg σωματικού βάρους) και με τον παράγοντα ελέγχου. Η έκθεση των ζώων στην ιβουπροφαίνη και την καφεΐνη υπερέβη σαφώς την αντίστοιχη έκθεση στον άνθρωπο στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Σε σύγκριση με την ιβουπροφαίνη ως μεμονωμένη δραστική ουσία, δεν υπήρχε ένδειξη μη αναμενόμενων τοξικολογικών βλαβών ή σημαντικής αύξησης της γαστρεντερικής τοξικότητας για τον συνδυασμό ιβουπροφαίνης/καφεΐνης.

Σε μία φαρμακολογική μελέτη της ασφάλειας σε σκύλους, στην οποία συγκρίθηκαν εφάπαξ δόσεις ενός συνδυασμού ιβουπροφαίνης/καφεΐνης (50 mg/12,5 mg ανά kg σωματικού βάρους) με τα επιμέρους συστατικά, την ιβουπροφαίνη (50 mg/kg σωματικού βάρους) και την καφεΐνη (12,5 mg/kg σωματικού βάρους) και με τον παράγοντα ελέγχου και στην οποία συμπεριλήφθηκε τηλεμετρική αξιολόγηση των καρδιαγγειακών επιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων στην αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα και το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), ο συνδυασμός ιβουπροφαίνης/καφεΐνης δεν προκάλεσε ανησυχίες για την ασφάλεια κατά τη συστηματική έκθεση σε ιβουπροφαίνη και καφεΐνη, η οποία υπερέβη σαφώς την αντίστοιχη έκθεση στον άνθρωπο στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Δεν υπήρχαν ενδείξεις σημαντικής φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ καφεΐνης και ιβουπροφαίνης.

Η δραστική ουσία ιβουπροφαίνη ενδέχεται να ενέχει περιβαλλοντικό κίνδυνο για το υδάτινο περιβάλλον, ειδικά για τα ψάρια (βλ. παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Ανυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
Τάλκης
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανής λευκή κυψέλη (blister) (PVC/ PVDC και φύλλο αλουμινίου).

Συσκευασίες των 6, 10, 12, 15, 18, 20 και 24 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να ενέχει κίνδυνο για το περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3).

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis AEBE
Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α
176 74 Καλλιθέα-Αθήνα
Τηλ.: 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]