

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advil Forte 400mg/cap καψάκιο, μαλακό

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο μαλακό περιέχει 400 mg ιβουπροφαίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε καψάκιο μαλακό περιέχει 79,9 mg σορβιτόλης.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, μαλακό.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Συμπτωματική αντιμετώπιση για την ανακούφιση του άλγους και της φλεγμονής που σχετίζεται με εκφυλιστικές παθήσεις των αρθρώσεων
- Άμεση συμπτωματική αντιμετώπιση του άλγους κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως (δυσμηνόρροια).
- Συμπτωματική αντιμετώπιση ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άλγους (κεφαλαλγία, μυοσκελετικό άλγος, οδοντικό άλγος).
- Πυρετός

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

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

##### **Ενήλικες και έφηβοι άνω των 12 ετών (≥40kg)**

Από στόματος χρήση και μόνο για βραχυχρόνια χρήση.

Η δόση ιβουπροφαίνης εξαρτάται από την ηλικία και το σωματικό βάρος του ασθενούς. Η μέγιστη εφάπαξ ημερήσια δόση για ενήλικες και εφήβους δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 400 mg.

Δόση μεγαλύτερη από 400 mg τη φορά δεν δίνουν καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα. Αφήστε τουλάχιστον 4 ώρες μεταξύ των δόσεων.

Η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1.200 mg μέσα σε 24 ώρες.

Ενήλικες και έφηβοι πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή αν απαιτείται ιβουπροφαίνη για διάστημα μεγαλύτερο από 3 ημέρες σε περίπτωση πυρετού και για διάστημα μεγαλύτερο από 5 ημέρες σε περίπτωση πόνου.

Η αρχική δόση είναι 200-400 mg και εάν χρειαστεί μπορεί να χορηγηθούν επιπλέον 200-400 mg μέχρι

3 φορές την ημέρα με μεσοδιαστήματα 4-6 ωρών.

Οι έφηβοι πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους εάν η χρήση αυτού του φαρμάκου χρειάζεται για διάστημα μεγαλύτερο από 3 ημέρες, ή εάν τα συμπτώματα επιδεινώνονται.

Σωματικό βάρος	Εφάπαξ δόση καψακίων 400 mg	Συχνότητα	Μέγιστη ημερήσια δόση
≥ 40 kg (Έφηβοι, ενήλικες και ηλικιωμένοι)	1 καψάκιο (400 mg ιβουπροφαίνης)	Έως 3 φορές την ημέρα	1.200 mg ιβουπροφαίνης

#### *Παιδιατρικός Πληθυσμός*

Το Advil Forte 400 mg καψάκια μαλακά δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά κάτω των 12 ετών. Άλλες πιο κατάλληλες μορφές ιβουπροφαίνης είναι διαθέσιμες γι' αυτόν τον πληθυσμό.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτούνται ειδικές τροποποιήσεις στη δοσολογία εκτός και εάν η νεφρική ή η ηπατική λειτουργία είναι μειωμένη, οπότε η δοσολογία θα πρέπει να αξιολογείται μεμονωμένα. Θα πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή η δοσολογία σε αυτή την ομάδα.

#### *Νεφρική Ανεπάρκεια*

Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Ηπατική Ανεπάρκεια*

Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία βλ. Αντενδείξεις).

**Η διάρκεια θεραπείας για όλες τις ενδείξεις του προϊόντος να μην υπερβαίνει τις 6 ημέρες.**

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Για την ταχύτερη έναρξη της δράσης, το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με άδειο στομάχι. Οι ασθενείς με ευαισθησία στο στομάχι συνιστάται να λαμβάνουν την ιβουπροφαίνη μαζί με τροφή.

Τα καψάκια ιβουπροφαίνης πρέπει να λαμβάνονται μαζί με αρκετό υγρό και να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να μασώνται, να θραύονται, να συνθλίβονται ή να πιπιλίζονται ώστε να αποφεύγεται η στοματική ενόχληση και ο ερεθισμός του φάρυγγα.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος, κνίδωσης ή αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά από λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων ΜΣΑΦ.
- Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία IV κατά NYHA).
- Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.
- Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (σπειραματική διήθηση κάτω των 30 ml/min).
- Σε ασθενείς με παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένη τάση για αιμορραγία ή ενεργό αιμορραγία.
- Σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγίας του γαστρεντερικού ή διάτρησης που σχετίζονται με προηγούμενη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

- Σε ασθενείς με ενεργό ή ιστορικό υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους ή αιμορραγίας του γαστρεντερικού (που ορίζεται ως δύο ή περισσότερα ξεχωριστά επεισόδια αποδεδειγμένου έλκους ή αιμορραγίας).
- Κατά τη διάρκεια του 3<sup>ου</sup> τρίμηνου της κύησης.

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

##### Γενικές προειδοποιήσεις

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν, χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη διάρκεια, η οποία είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2 και γαστρεντερικές και καρδιαγγειακές επιδράσεις παρακάτω).

##### Απόκρυψη συμπτωμάτων υποκείμενων λοιμώξεων

Το Advil Forte 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 Advil Forte 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.

Η μακροχρόνια χρήση αναλγητικών μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, η οποία δεν πρέπει να αντιμετωπισθεί με υψηλότερες δόσεις του φαρμάκου.

Με την χρήση ΜΣΑΦ και την ταυτόχρονη κατανάλωση αλκοόλ, μπορεί να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα εκείνες που σχετίζονται με το γαστρεντερικό σωλήνα ή το κεντρικό νευρικό σύστημα.

##### Χρήση σε ηλικιωμένους

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στα ΜΣΑΦ ειδικά αιμορραγία του γαστρεντερικού και διάρρηξη, που μπορούν να αποβούν θανατηφόρες. Αιμορραγία του γαστρεντερικού, έλκος και διάρρηξη

##### Αιμορραγία του γαστρεντερικού, έλκος και διάρρηξη

Τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους και άλλων γαστρεντερικών παθήσεων, εφόσον μπορεί να υπάρξει επιδείνωση των συμπτωμάτων τους (βλ. παράγραφο 4.3).

Αιμορραγία του γαστρεντερικού, έλκος ή διάρρηξη έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ σε οποιαδήποτε χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές μπορεί να είναι θανατηφόρες και ενδέχεται να προκύψουν με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβάντων.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας, έλκους ή διάρρηξης του γαστρεντερικού συστήματος είναι μεγαλύτερος όταν αυξάνονται οι δόσεις ιβουπροφαίνης σε ασθενείς με ιστορικό ελκών, ειδικά όταν υπάρχουν επιπλοκές με αιμορραγία ή διάρρηξη και στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αρχίσουν τη θεραπεία με τη μικρότερη δυνατή δόση.

Η συνδυασμένη θεραπεία με γαστροπροστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) πρέπει να εξετάζεται σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς που απαιτείται να λαμβάνουν ταυτόχρονα χαμηλές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλα φάρμακα που πιθανόν να αυξήσουν τον κίνδυνο βλάβης του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ιβουπροφαίνης και άλλων ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του

αυξημένου κινδύνου έλκους ή αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, ειδικά οι ηλικιωμένοι ασθενείς, θα πρέπει να αναφέρουν οποιοδήποτε ασυνήθιστο κοιλιακό σύμπτωμα (ειδικά αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα), στα αρχικά στάδια της θεραπείας.

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή που θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο έλκους ή αιμορραγίας, όπως από στόματος κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή αντιαμοπεταλιακά φάρμακα όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.5 ).

Εάν παρουσιαστεί αιμορραγία του γαστρεντερικού ή έλκος σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβουπροφαίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους και άλλες γαστρεντερικές διαταραχές όπως ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn διότι ενδέχεται οι καταστάσεις αυτές να επιδεινωθούν.

#### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος**

Απαιτείται προσοχή όταν η ιβουπροφαίνη χορηγείται σε ασθενείς που υποφέρουν ή έχουν ιστορικό βρογχικού άσθματος, χρόνιας ρινίτιδας ή αλλεργικών νοσημάτων εφόσον έχει αναφερθεί ότι η ιβουπροφαίνη προκαλεί βρογχόσπασμο, κνίδωση ή αγγειοοίδημα στους ασθενείς αυτούς.

#### **Αλλεργικές αντιδράσεις**

Σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική καταπληξία) παρατηρούνται σπάνια. Με τα πρώτα σημάδια αντίδρασης υπερευαισθησίας μετά τη λήψη ιβουπροφαίνης, η θεραπεία πρέπει να σταματήσει. Τα απαιτούμενα ιατρικά μέτρα, ανάλογα με τα συμπτώματα, θα πρέπει να ξεκινήσουν από εξειδικευμένο προσωπικό.

Απαιτείται προσοχή στους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις σε άλλες ουσίες, καθώς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας που εμφανίζονται με την ιβουπροφαίνη. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες ή χρόνιες αποφρακτικές αναπνευστικές διαταραχές, καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων, οι οποίες μπορεί να παρουσιαστούν ως κρίσεις άσθματος (το λεγόμενο άσθμα που προκαλείται από τα αναλγητικά), οίδημα Quincke ή κνίδωση.

#### **Καρδιακή, νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία**

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με νεφρική, ηπατική ή καρδιακή δυσλειτουργία εφόσον η χρήση των ΜΣΑΦ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η συνήθης ταυτόχρονη λήψη παρόμοιων αναλγητικών αυξάνει περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο. Για ασθενείς με νεφρική, ηπατική ή καρδιακή δυσλειτουργία, πρέπει να χρησιμοποιείται η κατώτατη αποτελεσματική δόση, για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα (βλ. παράγραφο 4.3).

#### **Καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις**

Πριν από την έναρξη της θεραπείας απαιτείται προσοχή (συζήτηση με το γιατρό ή το φαρμακοποιό) σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς έχουν αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα που σχετίζονται με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

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

αρτηριακών συμβάντων.

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

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

### **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.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η ανεμευλογία μπορεί να είναι η αιτία σοβαρών λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών ιστών. Μέχρι σήμερα, η συμμετοχή των ΜΣΑΦ στην επιδείνωση αυτών των λοιμώξεων δεν μπορεί να αποκλειστεί. Για το λόγο αυτό, συνιστάται η αποφυγή της χρήσης της ιβουπροφαίνης στην περίπτωση της ανεμευλογιάς.

### **Νεφρικές επιδράσεις**

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αρχίζει θεραπεία με ιβουπροφαίνη σε ασθενείς με σοβαρή αφυδάτωση. Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας ειδικά σε αφυδατωμένα παιδιά, εφήβους και ηλικιωμένους. Όπως με τα άλλα ΜΣΑΦ, η μακροχρόνια χορήγηση της ιβουπροφαίνης έχει ως αποτέλεσμα νέκρωση των νεφρικών θηλών καθώς και άλλες παθολογικές αλλοιώσεις στους νεφρούς. Έχει επίσης παρατηρηθεί νεφρική τοξικότητα σε ασθενείς στους οποίους οι προσταγλανδίνες των νεφρών παίζουν έναν αντισταθμιστικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής αιμάτωσης. Στους ασθενείς αυτούς, η χορήγηση ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη μείωση της σύνθεσης προσταγλανδινών και, κατά δεύτερο λόγο, της ροής του αίματος στους νεφρούς, που μπορεί να προκαλέσουν νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν την αντίδραση αυτή είναι όσοι έχουν βλάβη της νεφρικής λειτουργίας, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, όσοι παίρνουν διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ και οι ηλικιωμένοι. Η διακοπή της θεραπείας με ΜΣΑΦ ακολουθείται συνήθως από επάνοδο στην προ θεραπείας κατάσταση.

### **Αιματολογικές επιδράσεις**

Η ιβουπροφαίνη, όπως και τα άλλα ΜΣΑΦ, μπορεί να αναστείλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και να παρατείνει το χρόνο ροής σε υγιή άτομα.

### **Άσηπτη Μηνιγγίτιδα**

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί άσηπτη μηνιγγίτιδα σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβουπροφαίνη. Παρ' όλο που ίσως είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και σχετιζόμενα νοσήματα του συνδετικού ιστού, έχει αναφερθεί και σε ασθενείς που δεν έχουν υποκείμενη χρόνια νόσο.

### **Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα**

Κάθε καψάκιο μαλακό περιέχει σορβιτόλη και κάλιο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 79,9 mg σορβιτόλης σε κάθε καψάκιο το οποίο ισοδυναμεί με 74,2 mg/g.

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Αν ο γιατρός σας, σας έχει πει ότι εσείς (ή το παιδί σας) έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ή έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει την φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν εσείς (ή το παιδί σας) πάρετε ή λάβετε αυτό το φάρμακο.

Οι ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά καψάκιο, είναι δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου»

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

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς που λαμβάνουν τα ακόλουθα φάρμακα, εφόσον έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις σε κάποιους εξ αυτών:

Ταυτόχρονη χρήση ιβουπροφαίνης με:	Πιθανές επιδράσεις:
Άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοξυγενάσης-2	Ταυτόχρονη χρήση με άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοξυγενάσης-2, θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του ενδεχόμενου επιπρόσθετων επιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).
Καρδιακές γλυκοσίδες	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να επιδεινώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια, να μειώσουν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και να αυξήσουν τα επίπεδα των καρδιακών γλυκοσιδών στο πλάσμα.
Κορτικοστεροειδή	Αυξημένος κίνδυνος έλκους ή αιμορραγίας του γαστρεντερικού με ΜΣΑΦ.
Αντιπηκτικά	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να ενισχύσουν τη δράση των αντιπηκτικών, όπως η βαρφαρίνη.
Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (π.χ. κλοπιδογρέλη και τικλοπιδίνη) και εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs)	Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας του γαστρεντερικού με τα ΜΣΑΦ.
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Όπως και με τα άλλα ΜΣΑΦ, η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος γενικά αντενδείκνυται λόγω του ενδεχόμενου αυξημένης εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη πιθανόν να αναστέλλει ανταγωνιστικά την επίδραση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων όταν τα δύο φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα. Παρόλο που υπάρχουν ασάφειες ως προς την παρέκταση των εν λόγω δεδομένων σε κλινικές συνθήκες, δεν αποκλείεται η πιθανότητα ότι η τακτική, μακροπρόθεσμη χρήση της ιβουπροφαίνης ενδέχεται να συμβάλει στη μείωση της καρδιοπροστατευτικής επίδρασης του ακετυλοσαλικυλικού οξέος χαμηλής δοσολογίας. Δεν υπάρχει το ενδεχόμενο κλινικά σχετικής επίδρασης από την περιστασιακή χρήση της ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1 ).

Λίθιο	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να ελαττώσουν την αποβολή του λιθίου.
Αντιυπερτασικά, β-αποκλειστές και διουρητικά	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να ελαττώσουν τη δράση αυτών των φαρμάκων. Τα διουρητικά μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας των ΜΣΑΦ. Σε ορισμένους ασθενείς με κατεσταλμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με κατασταλμένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση αναστολέα του ΜΕΑ, β-αποκλειστή ή ανταγωνιστή της αγγειοτενσίνης II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοξυγενάση έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και απαιτείται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συνδυαστικής θεραπείας και περιοδικά στη συνέχεια.
Μεθοτρεξάτη	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να αναστείλουν τη σωληναριακή έκκριση της μεθοτρεξάτης και να μειώσουν την κάθαρση της μεθοτρεξάτης.
Κυκλοσπορίνη	Αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας με ΜΣΑΦ.
Τακρόλιμους	Όταν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται μαζί με τακρόλιμους μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας.
Ζιδοβουδίνη	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.
Αντιβιοτικά τύπου κινολόνης	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.
Αναστολείς CYP2C9	Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης με αναστολείς του CYP2C9 μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην ιβουπροφαίνη (υπόστρωμα του CYP2C9). Σε μια μελέτη με βορικοναζόλη και φλουκοναζόλη (αναστολείς CYP2C9), καταδείχθηκε αυξημένη έκθεση S(+)-ιβουπροφαίνης κατά περίπου 80 έως 100%. Θα πρέπει να γίνεται μείωση της δόσης της ιβουπροφαίνης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα ισχυροί αναστολείς του CYP2C9, ιδιαίτερα όταν υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης χορηγούνται με βορικοναζόλη ή φλουκοναζόλη.
Σουλφονουλορίες	Τα ΜΣΑΦ μπορεί να ενισχύσουν τις επιδράσεις των σουλφονουλοριών. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές υπογλυκαιμίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με σουλφονουλορίες που λάμβαναν ιβουπροφαίνη.
Χολεστυραμίνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης και χολεστυραμίνης μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της ιβουπροφαίνης στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ωστόσο, η κλινική σημασία είναι άγνωστη.
Αμινογλυκοσίδες	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να ελαττώσουν την απέκκριση των αμινογλυκοσιδών.
Φυτικά εκχυλίσματα	Το Ginkgo biloba ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας με ΜΣΑΦ.
Μιφεπριστόνη	Μείωση στην αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί θεωρητικά να συμβεί λόγω των

	<p>αντιπροσταγλανδινικών ιδιοτήτων των ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η συγχορήγηση ΜΣΑΦ κατά την ημέρα χορήγησης της προσταγλανδίνης δεν επηρεάζει αρνητικά τα αποτελέσματα της μifeπριστόνης ή της προσταγλανδίνης ως προς την τραχηλική ωρίμανση ή την συσταλτικότητα της μήτρας και δεν μειώνει την κλινική αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής διακοπής της κύησης.</p>
--	---

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την εγκυμοσύνη και/ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής δυσπλασίας και γαστροσχισής μετά τη χρήση ενός αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών στην αρχή της εγκυμοσύνης. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνεται ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Στα ζώα, η χορήγηση ενός αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε αύξηση των απωλειών προ και μετά εμφύτευσης και της εμβρυϊκής θνησιμότητας. Επιπλέον, αυξημένος αριθμός περιστατικών διαφόρων δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, έχει αναφερθεί σε ζώα που τους χορηγήθηκε αναστολέας σύνθεσης των προσταγλανδινών κατά την περίοδο της οργανογένεσης.

Από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της εγκυμοσύνης και μετά, η χρήση Advil Forte μπορεί να προκαλέσει ολιγοϋδράμνιο ως αποτέλεσμα νεφρικής δυσλειτουργίας του εμβρύου. Αυτό μπορεί να συμβεί λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμο με τη διακοπή. Επιπλέον, υπήρξαν αναφορές στένωσης του αρτηριακού πόρου μετά από θεραπεία στο δεύτερο τρίμηνο, οι περισσότερες από τις οποίες υποχώρησαν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επομένως, η ιβουπροφαίνη δεν θα πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Αν η ιβουπροφαίνη χρησιμοποιείται από μια γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει ή κατά τη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου τριμήνου της κύησης, η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατό χαμηλότερη και η διάρκεια της θεραπείας να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προγεννητική παρακολούθηση για ολιγοϋδράμνιο και στένωση του αρτηριακού πόρου μετά από έκθεση στο Advil Forte για αρκετές ημέρες από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και μετά. Το Advil Forte θα πρέπει να διακόπτεται εάν εντοπιστεί ολιγοϋδράμνιο ή στένωση του αρτηριακού πόρου.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης των προσταγλανδινών ενδέχεται να εκθέσουν το έμβρυο στα ακόλουθα:

- Καρδιοπνευμονική τοξικότητα (πρώρη στένωση / σύγκλιση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)
- Νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραπάνω).

Στο τέλος της εγκυμοσύνης, οι αναστολείς σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν τη μητέρα και το νεογνό στα εξής:

- Ενδεχόμενη παράταση του χρόνου αιμορραγίας
- Αναστολή των συσπάσεων της μήτρας που μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένο ή παρατεταμένο τοκετό.

Κατά συνέπεια, η ιβουπροφαίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης.

##### Τοκετός

Η χρήση της ιβουπροφαίνης 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 το νεογνό.



### Θηλασμός

Στις περιορισμένες μέχρι σήμερα διαθέσιμες μελέτες, η ιβουπροφαίνη εμφανίζεται στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Η χρήση της ιβουπροφαίνης δεν συνιστάται στις θηλάζουσες μητέρες.

### Γονιμότητα

Υπάρχουν ενδείξεις ότι φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τη σύνθεση κυκλοξυγενάσης /προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσουν τη γυναικεία γονιμότητα (επίδραση στην ωορρηξία) και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που έχουν δυσκολίες να συλλάβουν ή που υποβάλλονται σε έλεγχο της στειρότητας, θα πρέπει να εξετάζεται διακοπή της θεραπείας με ιβουπροφαίνη. Η επίδραση στη γυναικεία γονιμότητα είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας.

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

Μετά τη θεραπεία με ιβουπροφαίνη, ο χρόνος αντίδρασης των ασθενών ενδέχεται να επηρεαστεί. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση, π.χ. κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή τον χειρισμό μηχανημάτων. Αυτό εφαρμόζεται σε μεγαλύτερο βαθμό όταν γίνεται συνδυασμός με οινόπνευμα.

## **4.8      Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με ιβουπροφαίνη είναι παρόμοιο με εκείνο των άλλων ΜΣΑΦ.

### **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσης. Μπορεί να παρουσιαστούν πεπτικά έλκη, διάτρηση ή αιμορραγία του γαστρεντερικού, θανατηφόρες σε κάποιες περιπτώσεις, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Έχουν αναφερθεί ναυτία, έμετος διάρροια, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μέλαινα, αιματέμεση, ελκώδης στοματίτιδα, αιμορραγία του γαστρεντερικού και παρόξυνση της κολίτιδας και της νόσου του Crohn μετά από χρήση με ιβουπροφαίνη. Λιγότερο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε είναι η γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλικό έλκος και γαστρικό έλκος και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας μετά από θεραπεία με ιβουπροφαίνη. Αυτές μπορεί να είναι (α) μη ειδική αλλεργική αντίδραση και αναφυλαξία, (β) αντιδραστικότητα αναπνευστικής οδού που εκδηλώνεται συνήθως ως άσθμα, επιδεινούμενο άσθμα, βρογχόσπασμος ή δύσπνοια ή (γ) διαταραχές του δέρματος, όπως εξανθήματα διαφόρων τύπων, κνησμός, κνίδωση, πορφύρα, αγγειοοίδημα και, πολύ σπάνια, πολύμορφο ερύθημα, πομφολυγώδεις δερματοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης).

### **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**

Έχει περιγραφεί επιδείνωση των επιδερμικών λοιμώξεων (π.χ. ανάπτυξη νεκρωτικής φασιτίτιδας) που συμπίπτει με τη χρήση των ΜΣΑΦ. Ως εκ τούτου, εάν εμφανιστούν σημεία λοίμωξης ή επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια χρήσης της ιβουπροφαίνης, ο ασθενής συνιστάται να απευθυνθεί σε γιατρό χωρίς καθυστέρηση.

### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, σοβαρές δερματικές λοιμώξεις και επιπλοκές των μαλακών μοριών μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ανεμοβλογιάς (βλ. επίσης «Λοιμώξεις και παρασιτώσεις» και παράγραφο 4.4).

### Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές

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

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς σχετίζονται με την ιβουπροφαίνη παρατίθενται ανά συχνότητα σύμφωνα με τη συνθήκη MedDRA και ανά κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ταξινομούνται σύμφωνα με τις ακόλουθες συμβάσεις: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $<1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $<1/1.000$ ), Πολύ σπάνιες ( $<1/10.000$ ) και Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Ρινίτιδα
	Σπάνιες	Μηνιγγίτιδα άσηπτη (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Σπάνιες	Λευκοπενία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία και αιμολυτική αναιμία Τα πρώτα σημάδια είναι: πυρετός, πονόλαιμος, επιφανειακά έλκη στόματος, συμπτώματα που ομοιάζουν στη γρίπη, σοβαρή εξάντληση, αιμορραγία αγνώστου αιτιολογίας και μώλωπες.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση Τα συμπτώματα μπορεί να είναι: διόγκωση του προσώπου, της γλώσσας και του λάρυγγα, δύσπνοια, ταχυκαρδία, υπόταση (αναφυλαξία, αγγειοοίδημα ή σοβαρή καταπληξία).
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Αϋπνία, άγχος
	Σπάνιες	Κατάθλιψη, συγχυτική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη
	Όχι συχνές	Παραισθησία, υπνηλία
	Σπάνιες	Οπτική νευρίτιδα
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Έκπτωση της όρασης
	Σπάνιες	Τοξική οπτική νευροπάθεια
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Όχι συχνές	Βρογχικό άσθμα, βρογχόσπασμος, δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, μέλαινα, αιματέμεση, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα
	Όχι συχνές	Γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρικό έλκος, εξέλκωση του στόματος, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα,
	Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
	Μη γνωστές	Παρόξυνση κολίτιδας και της νόσου του Crohn
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
	Πολύ σπάνιες	Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Όχι συχνές	Κνίδωση, κνησμός, πορφύρα, αγγειοοίδημα
	Πολύ σπάνιες	Σοβαρές μορφές δερματικών αντιδράσεων (π.χ. πολύμορφο ερύθημα, πομφολυγώδεις αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης)
	Μη γνωστές	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστημικά συμπτώματα (Σύνδρομο DRESS), Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Νεφροτοξικότητα διαφόρων μορφών, π.χ. διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων, νεφρωσικό σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση
	Σπάνιες	Οίδημα
Καρδιακές διαταραχές		
	Πολύ σπάνιες	Καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές		
	Πολύ σπάνιες	Υπέρταση

#### 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 στον Εθνικό Οργανισμό

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Τοξικότητα

Γενικά δεν παρατηρήθηκαν σημεία και συμπτώματα τοξικότητας σε δόσεις κάτω των 100 mg / kg σε παιδιά ή ενήλικες. Ωστόσο, μπορεί να χρειαστεί υποστηρικτική φροντίδα σε ορισμένες περιπτώσεις. Έχει παρατηρηθεί ότι τα παιδιά εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα τοξικότητας μετά από κατάποση δόσης ίσης ή μεγαλύτερης των 400 mg/kg βάρους.

### Συμπτώματα

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

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα από υπερδοσολογία περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, λήθαργο και υπνηλία. Συμπτώματα στο ΚΝΣ περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, εμβοές, ζάλη, σπασμούς και απώλεια συνείδησης. Έχουν επίσης αναφερθεί σπάνια νυσταγμός, υποθερμία, νεφρικές διαταραχές, αιμορραγία του γαστρεντερικού, κόμα, άπνοια και καταστολή του ΚΝΣ και του αναπνευστικού συστήματος. Τοξικότητα του καρδιαγγειακού που περιλαμβάνει υπόταση, βραδυκαρδία και ταχυκαρδία έχει αναφερθεί. Σε περιπτώσεις σημαντικής υπερδοσολογίας, είναι πιθανό να εμφανιστούν νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική βλάβη. Μεγάλη υπερδοσολογία είναι γενικά καλά ανεκτή όταν δεν λαμβάνονται άλλα φάρμακα.

Σε σοβαρές δηλητηριάσεις μπορεί να εμφανιστεί μεταβολική οξέωση.

### Θεραπεία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας με ιβουπροφαίνη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά όπως απαιτείται. Σε χρονικό διάστημα μίας ώρας από την κατάποση μιας δυνητικά τοξικής ποσότητας θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ενεργού άνθρακα. Εναλλακτικά σε ενήλικους θα πρέπει να εξετάζεται η γαστρική πλύση σε χρονικό διάστημα μίας ώρας από την λήψη υπερβολικής δόσης δυνητικά απειλητικής για την ζωή τους. Επίσης, θα πρέπει να διασφαλιστεί η ομαλή αποβολή ούρων. Η νεφρική και ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για 4 ώρες τουλάχιστον μετά την λήψη δυνητικώς τοξικών ποσοτήτων. Συχνοί ή παρατεταμένοι σπασμοί θα πρέπει να ελέγχονται με ενδοφλέβια χορήγηση διαζεπάμης. Άλλα μέτρα μπορεί να ενδείκνυνται ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Εάν είναι απαραίτητο, πρέπει να διορθωθεί η ισορροπία των ηλεκτρολυτών στον ορό. Για τις πιο πρόσφατες πληροφορίες, επικοινωνήστε με το Κέντρο Δηλητηριάσεων.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη και αντιρρευματικά φάρμακα, μη στεροειδή, παράγωγα προπιονικού οξέος, Κωδικός ATC: M01AE01

Πρόκειται για ένα άχρωμο κρυσταλλικό σταθερό στερεό, με σημείο τήξης 75° έως 77°C. Είναι σχετικά αδιάλυτο στο νερό, αλλά εύκολα διαλυτό στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες. Η ιβουπροφαίνη έχει pKa 4,43 ± 0,03 και συντελεστή κατανομής στο σύστημα οκτανόλης-ύδατος 11,7 σε pH 7,4.

Η χημική ονομασία της ιβουπροφαίνης είναι (±)-2-(4-ισοβουτυλοφαινυλο) προπιονικό οξύ. Το μοριακό βάρος της ιβουπροφαίνης είναι 206,28 και ο μοριακός τύπος είναι C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>.

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα παράγωγο του προπιονικού οξέος, μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) με αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δράση.

Οι θεραπευτικές ιδιότητες του φαρμάκου θεωρείται ότι οφείλονται στην ανασταλτική δράση επί του ενζύμου κυκλοοξυγενάση που έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών. Οι ιδιότητες αυτές παρέχουν συμπτωματική ανακούφιση από τη φλεγμονή, τον πόνο και τον πυρετό.

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα ρακεμικό μίγμα [+]-S- και [-]-R-εναντιομερών.

### Απορρόφηση

Η ιβουπροφαίνη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σύστημα με βιοδιαθεσιμότητα 80-90%. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται μία έως δύο ώρες μετά τη χορήγηση των σκευασμάτων άμεσης αποδέσμευσης. Μελέτες που περιλαμβάνουν ένα σταθερό γεύμα υποδεικνύουν ότι η τροφή δεν επηρεάζει σημαντικά τη συνολική βιοδιαθεσιμότητα.

Καψάκιο γεμάτο με υγρό: Η ιβουπροφαίνη από καψάκια γεμισμένα με υγρό απορροφάται στον ίδιο βαθμό με την ιβουπροφαίνη από δισκία ιβουπροφαίνης, η AUC<sub>inf</sub> είναι ισοδύναμη. Μετά από του στόματος χορήγηση, τα καψάκια ιβουπροφαίνης παρουσιάζουν T<sub>max</sub> σε περίπου 35 λεπτά (σε σύγκριση με τα δισκία ιβουπροφαίνης 400 mg σε περίπου 90 λεπτά). Αυτή η διαφορά που παρατηρείται στην T<sub>max</sub> έχει διερευνηθεί μόνο στις μελέτες φαρμακοκινητικής.

Η απορρόφηση της νατριούχου διυδρικής ιβουπροφαίνης είναι ταχύτερη συγκριτικά με τη συμβατική ιβουπροφαίνη. Στις μελέτες φαρμακοκινητικής, η νατριούχος διυδρική ιβουπροφαίνη επέδειξε υψηλότερη C<sub>max</sub> και προσέγγισε τη C<sub>max</sub> νωρίτερα από τη συμβατική ιβουπροφαίνη.

### Κατανομή

Η ιβουπροφαίνη δεσμεύεται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99%). Η ιβουπροφαίνη έχει μικρό όγκο κατανομής, περίπου 0,12-0,2 L/kg στους ενήλικες.

### Βιομετασχηματισμός

Η ιβουπροφαίνη μεταβολίζεται ταχέως στο ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος P450, κατά προτίμηση του CYP2C9, σε δύο πρωτογενείς αδρανείς μεταβολίτες, την 2-υδροξυ-ιβουπροφαίνη και την 3-καρβοξυ-ιβουπροφαίνη. Μετά την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου, ελαφρώς λιγότερο από το 90% μιας από του στόματος δόσης ιβουπροφαίνης μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα ως οξειδωτικοί μεταβολίτες και τα συζευγμένα γλυκουρονίδια τους. Πολύ μικρή ποσότητα ιβουπροφαίνης απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα.

## **Αποβολή**

Η απέκκριση από τους νεφρούς είναι ταχεία και πλήρης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής των σκευασμάτων άμεσης αποδέσμευσης είναι περίπου δύο ώρες. Η απέκκριση της ιβουπροφαίνης έχει σχεδόν ολοκληρωθεί 24 ώρες μετά την τελευταία δόση.

## **Ειδικοί πληθυσμοί**

### ***Ηλικιωμένοι***

Δεδομένης της απουσίας νεφρικής δυσλειτουργίας, υπάρχουν μόνο μικρές, κλινικά ασήμαντες διαφορές στο φαρμακοκινητικό προφίλ και την νεφρική απέκκριση μεταξύ των νέων και των ηλικιωμένων.

### ***Παιδιατρικός πληθυσμός***

Στα παιδιά ηλικίας ενός έτους και άνω, μετά από προσαρμογή της θεραπευτικής δόσης ως προς το βάρος (5 mg/kg έως 10 mg/kg σωματικού βάρους), η συστηματική έκθεση στην ιβουπροφαίνη φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Παιδιά ηλικίας 3 μηνών έως 2,5 ετών φάνηκε να έχουν μεγαλύτερο όγκο κατανομής (L/kg) και κάθαρση (L/kg/h) της ιβουπροφαίνης από ό,τι τα παιδιά ηλικίας άνω των 2,5 έως 12 ετών.

### ***Νεφρική δυσλειτουργία***

Για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα της (S)-ιβουπροφαίνης στο πλάσμα, υψηλότερες τιμές AUC για την (S)-ιβουπροφαίνη και αυξημένες αναλογίες AUC των εναντιομερών (S/R) σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, το μέσο ελεύθερο κλάσμα της ιβουπροφαίνης ήταν περίπου 3% σε σύγκριση με περίπου 1% σε υγιείς εθελοντές. Σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση των μεταβολιτών της ιβουπροφαίνης. Η σημασία αυτής της δράσης είναι άγνωστη. Οι μεταβολίτες μπορεί να απομακρυνθούν με αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

### ***Ηπατική δυσλειτουργία***

Αλκοολική ηπατοπάθεια με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν οδήγησε σε σημαντικά αλλοιωμένες φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Σε κίρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σκορ Child-Pugh 6-10) που έλαβαν θεραπεία με ρακεμική ιβουπροφαίνη, παρατηρήθηκε κατά μέσο όρο διπλάσια παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής και η αναλογία AUC των εναντιομερών (S/R) ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές υποδεικνύοντας διαταραχή της μεταβολικής αντιστροφής της (R)-ιβουπροφαίνης στο δραστικό (S)-εναντιομερές (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

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

Δεν υπάρχουν προκλινικά δεδομένα σχετικά με τις αξιολογήσεις ασφάλειας, εκτός από αυτά που έχουν ήδη αναφερθεί.

Η τοξικότητα της ιβουπροφαίνης σε πειράματα σε ζώα εκδηλώθηκε ως διαβρώσεις και έλκη στο γαστρεντερικό σύστημα. Δεν έδειξε μεταλλαξιογόνο δράση in vitro και δεν ήταν καρκινογόνος σε αρουραίους και ποντίκια. Σε πειραματικές μελέτες αποδείχτηκε ότι η ιβουπροφαίνη διαπερνά τον πλακούντα αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις τερατογόνου δράσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πολυαιθυλενογλυκόλη 600, διάλυμα υδροξειδίου του καλίου 50%, υγρή σορβιτόλη μερικώς

αφυδατωμένη, ζελατίνη 170 bloomstrength, κεκαθαρισμένο ύδωρ, opacode black NSP-78-17827 (iron oxide black E172).

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες.

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

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

BTX10 (σε Blisters)

BTX20 (σε Blisters)

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Haleon Ελλάς Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρεία, με διακριτικό τίτλο Haleon Ελλάς, Λεωφ. Κηφισίας 274, 152 32, Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα, Τηλ.: 210 2217200

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

74394/28-09-2020

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

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 28-11-02

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6-2-2007

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

04-12-2023

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advil 200mg επικαλυμμένα δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 200 mg ιβουπροφαίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 144,18 mg σακχαρόζης, 0,0016 mg παρα-υδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα (E218), 0,0016 mg παρα-υδροξυβενζοϊκού προπυλεστέρα (E216) και 0,003 mg βενζοϊκού άλατος .

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο δισκίο.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Συμπτωματική αντιμετώπιση για την ανακούφιση του άλγους και της φλεγμονής που σχετίζεται με εκφυλιστικές παθήσεις των αρθρώσεων
- Άμεση συμπτωματική αντιμετώπιση του άλγους κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως (δυσμηνόρροια).
- Συμπτωματική αντιμετώπιση ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άλγους (κεφαλαλγία, μυοσκελετικό άλγος, οδοντικό άλγος).
- Πυρετός

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

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

##### **Ενήλικες και έφηβοι άνω των 12 ετών (≥40kg)**

Από στόματος χρήση και μόνο για βραχυχρόνια χρήση.

Η δόση ιβουπροφαίνης εξαρτάται από την ηλικία και το σωματικό βάρος του ασθενούς. Η μέγιστη εφάπαξ ημερήσια δόση για ενήλικες και εφήβους δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 400 mg.

Δόση μεγαλύτερη από 400 mg τη φορά δεν δίνουν καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα. Αφήστε τουλάχιστον 4 ώρες μεταξύ των δόσεων.

Η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1.200 mg μέσα σε 24 ώρες.

Ενήλικες και έφηβοι πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή αν απαιτείται ιβουπροφαίνη για διάστημα μεγαλύτερο από 3 ημέρες σε περίπτωση πυρετού και για διάστημα μεγαλύτερο από 5 ημέρες σε περίπτωση πόνου.



Η αρχική δόση είναι 200-400 mg και εάν χρειαστεί μπορεί να χορηγηθούν επιπλέον 200-400 mg μέχρι 3 φορές την ημέρα με μεσοδιαστήματα 4-6 ωρών.

Οι έφηβοι πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους εάν η χρήση αυτού του φαρμάκου χρειάζεται για διάστημα μεγαλύτερο από 3 ημέρες, ή εάν τα συμπτώματα επιδεινώνονται.

Σωματικό βάρος	Εφάπαξ δόση δισκίων 200 mg	Συχνότητα	Μέγιστη ημερήσια δόση
≥ 40 kg (Έφηβοι, ενήλικες και ηλικιωμένοι)	1 ή 2 δισκία (200 mg ή 400 mg ιβουπροφαίνης)	Έως 3 φορές την ημέρα	1.200 mg ιβουπροφαίνης

### Παιδιατρικός Πληθυσμός

Το Advil 200 mg επικαλυμμένα δισκία είναι κατάλληλο για ενήλικες και παιδιά άνω των 20 κιλών (άνω των 6 ετών), εφόσον έχουν ικανότητα λήψης δισκίων.

Το Advil 200 mg πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 κιλά.

Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση ιβουπροφαίνης είναι 20 - 30 mg ανά kg σωματικού βάρους, διαιρούμενη σε 3 έως 4 εφάπαξ δόσεις κάθε 6 - 8 ώρες. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση δεν πρέπει να ξεπεραστεί. Η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg ιβουπροφαίνης μέσα σε 24 ώρες.

Για τα παιδιά ισχύουν τα ακόλουθα:

Ηλικία (βάρος)	Εφάπαξ δόση	Συχνότητα	Μέγιστη ημερήσια δόση
6-7 ετών (20-30 kg)	1 δισκίο (200 mg)	3 φορές την ημέρα	3 δισκία (600 mg)
8-12 ετών (>30 kg)	1 δισκίο (200 mg)	3- 4 φορές την ημέρα	4 δισκία (800 mg)

#### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτούνται ειδικές τροποποιήσεις στη δοσολογία εκτός και εάν η νεφρική ή η ηπατική λειτουργία είναι μειωμένη, οπότε η δοσολογία θα πρέπει να αξιολογείται μεμονωμένα. Θα πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή η δοσολογία σε αυτή την ομάδα.

#### Νεφρική Ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3).

#### Ηπατική Ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία βλ. Αντενδείξεις).

**Η διάρκεια θεραπείας για όλες τις ενδείξεις του προϊόντος να μην υπερβαίνει τις 6 ημέρες.**

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Για την ταχύτερη έναρξη της δράσης, το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με άδειο στομάχι. Οι ασθενείς με ευαισθησία στο στομάχι συνιστάται να λαμβάνουν την ιβουπροφαίνη μαζί με τροφή.

Τα δισκία ιβουπροφαίνης πρέπει να λαμβάνονται μαζί με αρκετό υγρό και να καταπίνονται ολόκληρα

χωρίς να μασώνται, να θραύονται, να συνθλίβονται ή να πιπιλίζονται ώστε να αποφεύγεται η στοματική ενόχληση και ο ερεθισμός του φάρυγγα.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στη παράγραφο 6.1.
- Σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος, κνίδωσης ή αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μετά από λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων ΜΣΑΦ
- Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορία IV κατά NYHA)
- Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (σπειραματική διήθηση κάτω των 30 ml/min).
- Σε ασθενείς με παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένη τάση για αιμορραγία ή ενεργό αιμορραγία.
- Σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγίας του γαστρεντερικού ή διάρρηξης που σχετίζονται με προηγούμενη θεραπεία με ΜΣΑΦ.
- Σε ασθενείς με ενεργό ή ιστορικό υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους ή αιμορραγίας του γαστρεντερικού (που ορίζεται ως δύο ή περισσότερα ξεχωριστά επεισόδια αποδεδειγμένου έλκους ή αιμορραγίας).
- Κατά τη διάρκεια του 3<sup>ου</sup> τρίμηνου της κύησης.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικές προειδοποιήσεις

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν, χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη διάρκεια, η οποία είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2 και γαστρεντερικές και καρδιαγγειακές επιδράσεις παρακάτω).

#### Απόκρυψη συμπτωμάτων υποκείμενων λοιμώξεων

Το Advil 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 Advil 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.

Η μακροχρόνια χρήση αναλγητικών μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, η οποία δεν πρέπει να αντιμετωπισθεί με υψηλότερες δόσεις του φαρμάκου.

Με την χρήση ΜΣΑΦ και την ταυτόχρονη κατανάλωση αλκοόλ, μπορεί να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα εκείνες που σχετίζονται με το γαστρεντερικό σωλήνα ή το κεντρικό νευρικό σύστημα.

#### Χρήση σε ηλικιωμένους

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στα ΜΣΑΦ ειδικά αιμορραγία του γαστρεντερικού και διάρρηξη, που μπορούν να αποβούν θανατηφόρες. Αιμορραγία του γαστρεντερικού, έλκος και διάρρηξη

#### Αιμορραγία του γαστρεντερικού, έλκος και διάρρηξη

Τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους και άλλων γαστρεντερικών παθήσεων, εφόσον μπορεί να υπάρξει επιδείνωση των συμπτωμάτων τους (βλ. παράγραφο 4.3).

Αιμορραγία του γαστρεντερικού, έλκος ή διάρρηξη έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ σε

οποιαδήποτε χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές μπορεί να είναι θανατηφόρες και ενδέχεται να προκύψουν με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβάντων.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας, έλκους ή διάτρησης του γαστρεντερικού συστήματος είναι μεγαλύτερος όταν αυξάνονται οι δόσεις ιβουπροφαίνης σε ασθενείς με ιστορικό ελκών, ειδικά όταν υπάρχουν επιπλοκές με αιμορραγία ή διάτρηση και στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αρχίσουν τη θεραπεία με τη μικρότερη δυνατή δόση.

Η συνδυασμένη θεραπεία με γαστροπροστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) πρέπει να εξετάζεται σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς που απαιτείται να λαμβάνουν ταυτόχρονα χαμηλές δόσεις ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλα φάρμακα που πιθανόν να αυξήσουν τον κίνδυνο βλάβης του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ιβουπροφαίνης και άλλων ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του αυξημένου κινδύνου έλκους ή αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, ειδικά οι ηλικιωμένοι ασθενείς, θα πρέπει να αναφέρουν οποιοδήποτε ασυνήθιστο κοιλιακό σύμπτωμα (ειδικά αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα), στα αρχικά στάδια της θεραπείας.

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή που θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο έλκους ή αιμορραγίας, όπως από στόματος κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.5).

Εάν παρουσιαστεί αιμορραγία του γαστρεντερικού ή έλκος σε ασθενείς που λαμβάνουν ιβουπροφαίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους και άλλες γαστρεντερικές διαταραχές όπως ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn διότι ενδέχεται οι καταστάσεις αυτές να επιδεινωθούν.

#### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος**

Απαιτείται προσοχή όταν η ιβουπροφαίνη χορηγείται σε ασθενείς που υποφέρουν ή έχουν ιστορικό βρογχικού άσθματος, χρόνιας ρινίτιδας ή αλλεργικών νοσημάτων εφόσον έχει αναφερθεί ότι η ιβουπροφαίνη προκαλεί βρογχόσπασμο, κνίδωση ή αγγειοοίδημα στους ασθενείς αυτούς.

#### **Αλλεργικές αντιδράσεις**

Σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική καταπληξία) παρατηρούνται σπάνια. Με τα πρώτα σημάδια αντίδρασης υπερευαισθησίας μετά τη λήψη ιβουπροφαίνης, η θεραπεία πρέπει να σταματήσει. Τα απαιτούμενα ιατρικά μέτρα, ανάλογα με τα συμπτώματα, θα πρέπει να ξεκινήσουν από εξειδικευμένο προσωπικό.

Απαιτείται προσοχή στους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις σε άλλες ουσίες, καθώς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας που εμφανίζονται με την ιβουπροφαίνη. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες ή χρόνιες αποφρακτικές αναπνευστικές διαταραχές, καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων, οι οποίες μπορεί να παρουσιαστούν ως κρίσεις άσθματος (το λεγόμενο άσθμα που προκαλείται από τα αναλγητικά), οίδημα Quincke ή κνίδωση.

#### **Καρδιακή, νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία**

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με νεφρική, ηπατική ή καρδιακή δυσλειτουργία εφόσον η χρήση των ΜΣΑΦ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η συνήθης

ταυτόχρονη λήψη παρόμοιων αναλγητικών αυξάνει περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο. Για ασθενείς με νεφρική, ηπατική ή καρδιακή δυσλειτουργία, πρέπει να χρησιμοποιείται η κατώτατη αποτελεσματική δόση, για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα (βλ. παράγραφο 4.3).

### **Καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις**

Πριν από την έναρξη της θεραπείας απαιτείται προσοχή (συζήτηση με το γιατρό ή το φαρμακοποιό) σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς έχουν αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα που σχετίζονται με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

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

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

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

### **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.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η ανεμευλογία μπορεί να είναι η αιτία σοβαρών λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών ιστών. Μέχρι σήμερα, η συμμετοχή των ΜΣΑΦ στην επιδείνωση αυτών των λοιμώξεων δεν μπορεί να αποκλειστεί. Για το λόγο αυτό, συνιστάται η αποφυγή της χρήσης της ιβουπροφαίνης στην περίπτωση της ανεμευλογίας.

### **Νεφρικές επιδράσεις**

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αρχίζει θεραπεία με ιβουπροφαίνη σε ασθενείς με σοβαρή αφυδάτωση. Υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας ειδικά σε αφυδατωμένα παιδιά, εφήβους και ηλικιωμένους. Όπως με τα άλλα ΜΣΑΦ, η μακροχρόνια χορήγηση της ιβουπροφαίνης έχει ως αποτέλεσμα νέκρωση των νεφρικών θηλών καθώς και άλλες παθολογικές αλλοιώσεις στους νεφρούς. Έχει επίσης παρατηρηθεί νεφρική τοξικότητα σε ασθενείς στους οποίους οι προσταγλανδίνες των νεφρών παίζουν έναν αντισταθμιστικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής αιμάτωσης. Στους ασθενείς αυτούς, η χορήγηση ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει δόσοεξαρτώμενη μείωση της σύνθεσης προσταγλανδινών και, κατά δεύτερο λόγο, της ροής του αίματος στους νεφρούς, που μπορεί να προκαλέσουν νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν την αντίδραση αυτή είναι όσοι έχουν βλάβη της νεφρικής λειτουργίας, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, όσοι παίρνουν διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ και οι

ηλικιωμένοι. Η διακοπή της θεραπείας με ΜΣΑΦ ακολουθείται συνήθως από επάνοδο στην προ θεραπείας κατάσταση.

### **Αιματολογικές επιδράσεις**

Η ιβουπροφαίνη, όπως και τα άλλα ΜΣΑΦ, μπορεί να αναστείλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και να παρατείνει το χρόνο ροής σε υγιή άτομα.

### **Άσηπτη Μηνιγγίτιδα**

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί άσηπτη μηνιγγίτιδα σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβουπροφαίνη. Παρ' όλο που ίσως είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και σχετιζόμενα νοσήματα του συνδετικού ιστού, έχει αναφερθεί και σε ασθενείς που δεν έχουν υποκείμενη χρόνια νόσο.

### **Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα**

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 144,18 mg σακχαρόζης, 0,0016 mg παρα-υδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα (E218), 0,0016 mg παρα-υδροξυβενζοϊκού προπυλεστέρα (E216) και 0,003 mg βενζοϊκού άλατος .

- Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γλυκόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης- ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν τα δισκία Advil.
- Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν με καθυστέρηση).
- Αυτό το φάρμακο περιέχει 0.003 mg βενζοϊκού άλατος σε κάθε δισκίο που ισοδυναμεί με 0.006 mg/g.
- Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς που λαμβάνουν τα ακόλουθα φάρμακα, εφόσον έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις σε κάποιους εξ αυτών:

<b>Ταυτόχρονη χρήση ιβουπροφαίνης με:</b>	<b>Πιθανές επιδράσεις:</b>
Άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοξυγενάσης-2	Ταυτόχρονη χρήση με άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοξυγενάσης-2, θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του ενδεχόμενου επιπρόσθετων επιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).
Καρδιακές γλυκοσίδες	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να επιδεινώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια, να μειώσουν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και να αυξήσουν τα επίπεδα των καρδιακών γλυκοσιδών στο πλάσμα.
Κορτικοστεροειδή	Αυξημένος κίνδυνος έλκους ή αιμορραγίας του γαστρεντερικού με ΜΣΑΦ.
Αντιπηκτικά	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να ενισχύσουν τη δράση των αντιπηκτικών, όπως η βαρφαρίνη.
Αντ αιμοπεταλιακά φάρμακα (π.χ. κλοπιδογρέλη και τικλοπιδίνη) και εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs)	Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας του γαστρεντερικού με τα ΜΣΑΦ.
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Όπως και με τα άλλα ΜΣΑΦ, η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος γενικά

	<p>αντενδείκνυται λόγω του ενδεχόμενου αυξημένης εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.</p> <p>Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη πιθανόν να αναστέλλει ανταγωνιστικά την επίδραση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων όταν τα δύο φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα. Παρόλο που υπάρχουν ασάφειες ως προς την παρέκταση των εν λόγω δεδομένων σε κλινικές συνθήκες, δεν αποκλείεται η πιθανότητα ότι η τακτική, μακροπρόθεσμη χρήση της ιβουπροφαίνης ενδέχεται να συμβάλει στη μείωση της καρδιοπροστατευτικής επίδρασης του ακετυλοσαλικυλικού οξέος χαμηλής δοσολογίας. Δεν υπάρχει το ενδεχόμενο κλινικά σχετικής επίδρασης από την περιστασιακή χρήση της ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1).</p>
Λίθιο	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να ελαττώσουν την αποβολή του λιθίου.
Αντιυπερτασικά, β-αποκλειστές και διουρητικά	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να ελαττώσουν τη δράση αυτών των φαρμάκων. Τα διουρητικά μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας των ΜΣΑΦ. Σε ορισμένους ασθενείς με κατασταλμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με κατασταλμένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση αναστολέα του ΜΕΑ, β-αποκλειστή ή ανταγωνιστή της αγγειοτενσίνης II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοξυγενάση έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Επομένως, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και απαιτείται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συνδυαστικής θεραπείας και περιοδικά στη συνέχεια.
Μεθοτρεξάτη	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να αναστείλουν τη σωληναριακή έκκριση της μεθοτρεξάτης και να μειώσουν την κάθαρση της μεθοτρεξάτης.
Κυκλοσπορίνη	Αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας με ΜΣΑΦ.
Τακρόλιμους	Όταν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται μαζί με τακρόλιμους μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας.
Ζιδοβουδίνη	Όταν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται μαζί με ζιδοβουδίνη μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιματολογικής τοξικότητας. Υπάρχουν στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο αιμάρθρων και αιματώματος σε HIV(+) αιμορροφιλικούς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ζιδοβουδίνη και ιβουπροφαίνη.
Αντιβιοτικά τύπου κινολόνης	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.
Αναστολείς CYP2C9	Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης με αναστολείς του CYP2C9 μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην ιβουπροφαίνη (υπόστρωμα του CYP2C9). Σε μια μελέτη με βορικοναζόλη και φλουκοναζόλη (αναστολείς CYP2C9), καταδείχθηκε αυξημένη έκθεση S(+)-ιβουπροφαίνης κατά περίπου 80 έως 100%. Θα πρέπει να γίνεται μείωση της δόσης της ιβουπροφαίνης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα ισχυροί αναστολείς του CYP2C9, ιδιαίτερα όταν υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης χορηγούνται με βορικοναζόλη ή φλουκοναζόλη.

Σουλφονουλορίες	Τα ΜΣΑΦ μπορεί να ενισχύσουν τις επιδράσεις των σουλφονουλοριών. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές υπογλυκαιμίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με σουλφονουλορίες που λάμβαναν ιβουπροφαίνη.
Χολεστυραμίνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης και χολεστυραμίνης μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της ιβουπροφαίνης στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ωστόσο, η κλινική σημασία είναι άγνωστη.
Αμινογλυκοσίδες	Τα ΜΣΑΦ ενδέχεται να ελαττώσουν την απέκκριση των αμινογλυκοσιδών.
Φυτικά εκχυλίσματα	Το Ginkgo biloba ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας με ΜΣΑΦ.
Μιφεπριστόνη	Μείωση στην αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί θεωρητικά να συμβεί λόγω των αντιπροσταγλανδινικών ιδιοτήτων των ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η συγχορήγηση ΜΣΑΦ κατά την ημέρα χορήγησης της προσταγλανδίνης δεν επηρεάζει αρνητικά τα αποτελέσματα της μιφεπριστόνης ή της προσταγλανδίνης ως προς την τραχηλική ωρίμανση ή την συσταλτικότητα της μήτρας και δεν μειώνει την κλινική αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής διακοπής της κύησης.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την εγκυμοσύνη και/ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής δυσπλασίας και γαστροσχισής μετά τη χρήση ενός αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών στην αρχή της εγκυμοσύνης. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνεται ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Στα ζώα, η χορήγηση ενός αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε αύξηση των απωλειών προ και μετά εμφύτευσης και της εμβρυϊκής θνησιμότητας. Επιπλέον, αυξημένος αριθμός περιστατικών διαφόρων δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, έχει αναφερθεί σε ζώα που τους χορηγήθηκε αναστολέας σύνθεσης των προσταγλανδινών κατά την περίοδο της οργανογένεσης.

Από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της εγκυμοσύνης και μετά, η χρήση Advil μπορεί να προκαλέσει ολιγοϋδράμνιο ως αποτέλεσμα νεφρικής δυσλειτουργίας του εμβρύου. Αυτό μπορεί να συμβεί λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμο με τη διακοπή. Επιπλέον, υπήρξαν αναφορές στένωσης του αρτηριακού πόρου μετά από θεραπεία στο δεύτερο τρίμηνο, οι περισσότερες από τις οποίες υποχώρησαν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επομένως, η ιβουπροφαίνη δεν θα πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Αν η ιβουπροφαίνη χρησιμοποιείται από μια γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει ή κατά τη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου τριμήνου της κύησης, η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατό χαμηλότερη και η διάρκεια της θεραπείας να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προγεννητική παρακολούθηση για ολιγοϋδράμνιο και στένωση του αρτηριακού πόρου μετά από έκθεση στο Advil για αρκετές ημέρες από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και μετά. Το Advil θα πρέπει να διακόπτεται εάν εντοπιστεί ολιγοϋδράμνιο ή στένωση του αρτηριακού πόρου.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης των προσταγλανδινών ενδέχεται να εκθέσουν το έμβρυο στα ακόλουθα:

- Καρδιοπνευμονική τοξικότητα (πρώωρη στένωση / σύγκλιση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)

- Νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραπάνω).
- Στο τέλος της εγκυμοσύνης, οι αναστολές σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν τη μητέρα και το νεογνό στα εξής:
- Ενδεχόμενη παράταση του χρόνου αιμορραγίας
  - Αναστολή των συσπάσεων της μήτρας που μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένο ή παρατεταμένο τοκετό.

Κατά συνέπεια, η ιβουπροφαίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τρίμηνου της κύησης.

#### Τοκετός

Η χρήση της ιβουπροφαίνης 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 το νεογνό.

#### Θηλασμός

Στις περιορισμένες μέχρι σήμερα διαθέσιμες μελέτες, η ιβουπροφαίνη εμφανίζεται στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Η χρήση της ιβουπροφαίνης δεν συνιστάται στις θηλάζουσες μητέρες.

#### Γονιμότητα

Υπάρχουν ενδείξεις ότι φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τη σύνθεση κυκλοξυγενάσης /προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσουν τη γυναικεία γονιμότητα (επίδραση στην ωορρηξία) και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που έχουν δυσκολίες να συλλάβουν ή που υποβάλλονται σε έλεγχο της στειρότητας, θα πρέπει να εξετάζεται διακοπή της θεραπείας με ιβουπροφαίνη. Η επίδραση στη γυναικεία γονιμότητα είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας.

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

Μετά τη θεραπεία με ιβουπροφαίνη, ο χρόνος αντίδρασης των ασθενών ενδέχεται να επηρεαστεί. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση, π.χ. κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή τον χειρισμό μηχανημάτων. Αυτό εφαρμόζεται σε μεγαλύτερο βαθμό όταν γίνεται συνδυασμός με οινόπνευμα.

### **4.8      Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με ιβουπροφαίνη είναι παρόμοιο με εκείνο των άλλων ΜΣΑΦ.

#### **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσης. Μπορεί να παρουσιαστούν πεπτικά έλκη, διάρρηξη ή αιμορραγία του γαστρεντερικού, θανατηφόρες σε κάποιες περιπτώσεις, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Έχουν αναφερθεί ναυτία, έμετος διάρροια, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μέλαινα, αιματέμεση, ελκώδης στοματίτιδα, αιμορραγία του γαστρεντερικού και παρόξυνση της κολίτιδας και της νόσου του Crohn μετά από χρήση με ιβουπροφαίνη. Λιγότερο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε είναι η γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλικό έλκος και γαστρικό έλκος και διάρρηξη του γαστρεντερικού σωλήνα.

#### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας μετά από θεραπεία με ιβουπροφαίνη. Αυτές μπορεί να είναι (α) μη ειδική αλλεργική αντίδραση και αναφυλαξία, (β) αντιδραστικότητα αναπνευστικής οδού που εκδηλώνεται συνήθως ως άσθμα, επιδεινούμενο άσθμα, βρογχόσπασμος ή δύσπνοια ή (γ) διαταραχές του δέρματος, όπως εξανθήματα διαφόρων τύπων, κνησμός, κνίδωση, πορφύρα, αγγειοοίδημα και, πολύ σπάνια, πολύμορφο ερύθημα, πομφολυγώδεις δερματοπάθειες



(συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης).

### Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Έχει περιγραφεί επιδείνωση των επιδερμικών λοιμώξεων (π.χ. ανάπτυξη νεκρωτικής φασιτίδας) που συμπίπτει με τη χρήση των ΜΣΑΦ. Ως εκ τούτου, εάν εμφανιστούν σημεία λοίμωξης ή επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια χρήσης της ιβουπροφαίνης, ο ασθενής συνιστάται να απευθυνθεί σε γιατρό χωρίς καθυστέρηση.

### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, σοβαρές δερματικές λοιμώξεις και επιπλοκές των μαλακών μορίων μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ανεμοβλογιάς (βλ. επίσης «Λοιμώξεις και παρασιτώσεις» και παράγραφο 4.4).

### Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές

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

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς σχετίζονται με την ιβουπροφαίνη παρατίθενται ανά συχνότητα σύμφωνα με τη συνθήκη MedDRA και ανά κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ταξινομούνται σύμφωνα με τις ακόλουθες συμβάσεις: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $<1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $<1/1.000$ ), Πολύ σπάνιες ( $<1/10.000$ ) και Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Ρινίτιδα
	Σπάνιες	Μηνιγγίτιδα άσηπτη (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Σπάνιες	Λευκοπενία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία και αιμολυτική αναιμία Τα πρώτα σημάδια είναι: πυρετός, πονόλαιμος, επιφανειακά έλκη στόματος, συμπτώματα που ομοιάζουν στη γρίπη, σοβαρή εξάντληση, αιμορραγία αγνώστου αιτιολογίας και μώλωπες.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση Τα συμπτώματα μπορεί να είναι: διόγκωση του προσώπου, της γλώσσας και του λάρυγγα, δύσπνοια, ταχυκαρδία, υπόταση (αναφυλαξία, αγγειοοίδημα ή σοβαρή καταπληξία).
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Αϋπνία, άγχος
	Σπάνιες	Κατάθλιψη, συγχυτική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη
	Όχι συχνές	Παραίσθησία, υπνηλία
	Σπάνιες	Οπτική νευρίτιδα

Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Έκπτωση της όρασης
	Σπάνιες	Τοξική οπτική νευροπάθεια
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Όχι συχνές	Βρογχικό άσθμα, βρογχόσπασμος, δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, μέλαινα, αιματέμεση, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα
	Όχι συχνές	Γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρικό έλκος, εξέλκωση του στόματος, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα,
	Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα
	Μη γνωστές	Παρόξυνση κολίτιδας και της νόσου του Crohn
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
	Πολύ σπάνιες	Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Όχι συχνές	Κνίδωση, κνησμός, πορφύρα, αγγειοοίδημα
	Πολύ σπάνιες	Σοβαρές μορφές δερματικών αντιδράσεων (π.χ. πολύμορφο ερύθημα, πομφολυγώδεις αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης)
	Μη γνωστές	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστημικά συμπτώματα (Σύνδρομο DRESS), Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Νεφροτοξικότητα διαφόρων μορφών, π.χ. διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων, νεφρωσικό σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση
	Σπάνιες	Οίδημα
Καρδιακές διαταραχές		

	Πολύ σπάνιες	Καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές		
	Πολύ σπάνιες	Υπέρταση

#### 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 στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Τοξικότητα

Γενικά δεν παρατηρήθηκαν σημεία και συμπτώματα τοξικότητας σε δόσεις κάτω των 100 mg / kg σε παιδιά ή ενήλικες. Ωστόσο, μπορεί να χρειαστεί υποστηρικτική φροντίδα σε ορισμένες περιπτώσεις. Έχει παρατηρηθεί ότι τα παιδιά εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα τοξικότητας μετά από κατάποση δόσης ίσης ή μεγαλύτερης των 400 mg/kg βάρους.

### Συμπτώματα

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

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα από υπερδοσολογία περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, λήθαργο και υπνηλία. Συμπτώματα στο ΚΝΣ περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, εμβοές, ζάλη, σπασμούς και απώλεια συνείδησης. Έχουν επίσης αναφερθεί σπάνια νυσταγμός, υποθερμία, νεφρικές διαταραχές, αιμορραγία του γαστρεντερικού, κόμα, άπνοια και καταστολή του ΚΝΣ και του αναπνευστικού συστήματος. Τοξικότητα του καρδιαγγειακού που περιλαμβάνει υπόταση, βραδυκαρδία και ταχυκαρδία έχει αναφερθεί. Σε περιπτώσεις σημαντικής υπερδοσολογίας, είναι πιθανό να εμφανιστούν νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική βλάβη. Μεγάλη υπερδοσολογία είναι γενικά καλά ανεκτή όταν δεν λαμβάνονται άλλα φάρμακα.

Σε σοβαρές δηλητηριάσεις μπορεί να εμφανιστεί μεταβολική οξέωση.

### Θεραπεία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας με ιβουπροφαίνη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά όπως απαιτείται. Σε χρονικό διάστημα μίας ώρας από την κατάποση μιας δυνητικά τοξικής ποσότητας θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ενεργού άνθρακα. Εναλλακτικά σε ενήλικους θα πρέπει να εξετάζεται η γαστρική πλύση σε χρονικό διάστημα μίας ώρας από την λήψη υπερβολικής δόσης δυνητικά απειλητικής για την ζωή τους. Επίσης, θα πρέπει να διασφαλιστεί η ομαλή αποβολή ούρων. Η νεφρική και ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για 4 ώρες τουλάχιστον μετά την λήψη δυνητικώς τοξικών ποσοτήτων. Συχνοί ή παρατεταμένοι σπασμοί θα πρέπει να ελέγχονται με ενδοφλέβια χορήγηση διαζεπάμης. Άλλα μέτρα μπορεί να ενδείκνυνται ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Εάν είναι απαραίτητο, πρέπει να διορθωθεί η ισορροπία των ηλεκτρολυτών στον ορό. Για τις πιο πρόσφατες πληροφορίες, επικοινωνήστε με το Κέντρο Δηλητηριάσεων.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη και αντιρρευματικά φάρμακα, μη στεροειδή, παράγωγα προπιονικού οξέος, Κωδικός ATC: M01AE01

Πρόκειται για ένα άχρωμο κρυσταλλικό σταθερό στερεό, με σημείο τήξης 75° έως 77°C. Είναι σχετικά αδιάλυτο στο νερό, αλλά εύκολα διαλυτό στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες. Η ιβουπροφαίνη έχει pKa 4,43 ± 0,03 και συντελεστή κατανομής στο σύστημα οκτανόλης-ύδατος 11,7 σε pH 7,4.

Η χημική ονομασία της ιβουπροφαίνης είναι (±)-2-(4-ισοβουτυλοφαινυλο) προπιονικό οξύ. Το μοριακό βάρος της ιβουπροφαίνης είναι 206,28 και ο μοριακός τύπος είναι C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>.

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα παράγωγο του προπιονικού οξέος, μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) με αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δράση.

Οι θεραπευτικές ιδιότητες του φαρμάκου θεωρείται ότι οφείλονται στην ανασταλτική δράση επί του ενζύμου κυκλοοξυγενάση που έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών. Οι ιδιότητες αυτές παρέχουν συμπτωματική ανακούφιση από τη φλεγμονή, τον πόνο και τον πυρετό.

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα ρακεμικό μίγμα [+]-S- και [-]-R-εναντιομερών.

### Απορρόφηση

Η ιβουπροφαίνη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σύστημα με βιοδιαθεσιμότητα 80-90%. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται μία έως δύο ώρες μετά τη χορήγηση των σκευασμάτων άμεσης αποδέσμευσης.

Μελέτες που περιλαμβάνουν ένα σταθερό γεύμα υποδεικνύουν ότι η τροφή δεν επηρεάζει σημαντικά τη συνολική βιοδιαθεσιμότητα.

Καψάκιο γεμάτο με υγρό: Η ιβουπροφαίνη από καψάκια γεμισμένα με υγρό απορροφάται στον ίδιο βαθμό με την ιβουπροφαίνη από δισκία ιβουπροφαίνης, η AUC<sub>inf</sub> είναι ισοδύναμη. Μετά από του στόματος χορήγηση, τα καψάκια ιβουπροφαίνης παρουσιάζουν T<sub>max</sub> σε περίπου 35 λεπτά (σε σύγκριση με τα δισκία ιβουπροφαίνης 400 mg σε περίπου 90 λεπτά). Αυτή η διαφορά που παρατηρείται στην T<sub>max</sub> έχει διερευνηθεί μόνο στις μελέτες φαρμακοκινητικής.

Η απορρόφηση της νατριούχου διυδρικής ιβουπροφαίνης είναι ταχύτερη συγκριτικά με τη συμβατική ιβουπροφαίνη. Στις μελέτες φαρμακοκινητικής, η νατριούχος διυδρική ιβουπροφαίνη επέδειξε υψηλότερη C<sub>max</sub> και προσέγγισε τη C<sub>max</sub> νωρίτερα από τη συμβατική ιβουπροφαίνη.

### Κατανομή

Η ιβουπροφαίνη δεσμεύεται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99%). Η ιβουπροφαίνη έχει μικρό όγκο κατανομής, περίπου 0,12-0,2 L/kg στους ενήλικες.

### **Βιομετασχηματισμός**

Η ιβουπροφαίνη μεταβολίζεται ταχέως στο ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος P450, κατά προτίμηση του CYP2C9, σε δύο πρωτογενείς αδρανείς μεταβολίτες, την 2-υδροξυ-ιβουπροφαίνη και την 3-καρβοξυ-ιβουπροφαίνη. Μετά την από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου, ελαφρώς λιγότερο από το 90% μιας από του στόματος δόσης ιβουπροφαίνης μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα ως οξειδωτικοί μεταβολίτες και τα συζευγμένα γλυκουρονίδια τους. Πολύ μικρή ποσότητα ιβουπροφαίνης απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα.

### **Αποβολή**

Η απέκκριση από τους νεφρούς είναι ταχεία και πλήρης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής των σκευασμάτων άμεσης αποδέσμευσης είναι περίπου δύο ώρες. Η απέκκριση της ιβουπροφαίνης έχει σχεδόν ολοκληρωθεί 24 ώρες μετά την τελευταία δόση.

### **Ειδικοί πληθυσμοί**

#### ***Ηλικιωμένοι***

Δεδομένης της απουσίας νεφρικής δυσλειτουργίας, υπάρχουν μόνο μικρές, κλινικά ασήμαντες διαφορές στο φαρμακοκινητικό προφίλ και την νεφρική απέκκριση μεταξύ των νέων και των ηλικιωμένων.

#### ***Παιδιατρικός πληθυσμός***

Στα παιδιά ηλικίας ενός έτους και άνω, μετά από προσαρμογή της θεραπευτικής δόσης ως προς το βάρος (5 mg/kg έως 10 mg/kg σωματικού βάρους), η συστηματική έκθεση στην ιβουπροφαίνη φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Παιδιά ηλικίας 3 μηνών έως 2,5 ετών φάνηκε να έχουν μεγαλύτερο όγκο κατανομής (L/kg) και κάθαρση (L/kg/h) της ιβουπροφαίνης από ό,τι τα παιδιά ηλικίας άνω των 2,5 έως 12 ετών.

#### ***Νεφρική δυσλειτουργία***

Για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα της (S)-ιβουπροφαίνης στο πλάσμα, υψηλότερες τιμές AUC για την (S)-ιβουπροφαίνη και αυξημένες αναλογίες AUC των εναντιομερών (S/R) σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, το μέσο ελεύθερο κλάσμα της ιβουπροφαίνης ήταν περίπου 3% σε σύγκριση με περίπου 1% σε υγιείς εθελοντές. Σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση των μεταβολιτών της ιβουπροφαίνης. Η σημασία αυτής της δράσης είναι άγνωστη. Οι μεταβολίτες μπορεί να απομακρυνθούν με αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

#### ***Ηπατική δυσλειτουργία***

Αλκοολική ηπατοπάθεια με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν οδήγησε σε σημαντικά αλλοιωμένες φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Σε κίρρωτικούς ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σκορ Child-Pugh 6-10) που έλαβαν θεραπεία με ρακεμική ιβουπροφαίνη, παρατηρήθηκε κατά μέσο όρο διπλάσια παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής και η αναλογία AUC των εναντιομερών (S/R) ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές υποδεικνύοντας διαταραχή της μεταβολικής αντιστροφής της (R)-ιβουπροφαίνης στο δραστικό (S)-εναντιομερές (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

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

Δεν υπάρχουν προκλινικά δεδομένα σχετικά με τις αξιολογήσεις ασφάλειας, εκτός από αυτά που έχουν ήδη αναφερθεί.

Η τοξικότητα της ιβουπροφαίνης σε πειράματα σε ζώα εκδηλώθηκε ως διαβρώσεις και έλκη στο

γαστρεντερικό σύστημα. Δεν έδειξε μεταλλαξιογόνο δράση in vitro και δεν ήταν καρκινογόνος σε αρουραίους και ποντίκια. Σε πειραματικές μελέτες αποδείχτηκε ότι η ιβουπροφαίνη διαπερνά τον πλακούντα αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις τερατογόνου δράσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Άμυλο αραβοσίτου, προζελατινοποιημένο άμυλο, κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό οξύ, νατριούχος καρμελλόζη, άμυλο αραβοσίτου Uni-Pure-FL, λαουροθειϊκό νάτριο, σακχαρόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κερί καρναούβης, opagloss regular GS-2-0310, opalux brown AS-9030A, opacode black S-1-17823 HV ή opacode black S-1-27794.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες.

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

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

BTX20 (σε Blisters)

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Haleon Ελλάς Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρεία, με διακριτικό τίτλο Haleon Ελλάς, Λεωφ. Κηφισίας 274, 152 32, Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα, Τηλ.: +302102217200

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

74769/28-09-2020

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20-9-96

Ημερομηνία ανανέωσης: 6-2-2007

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

04-12-2023