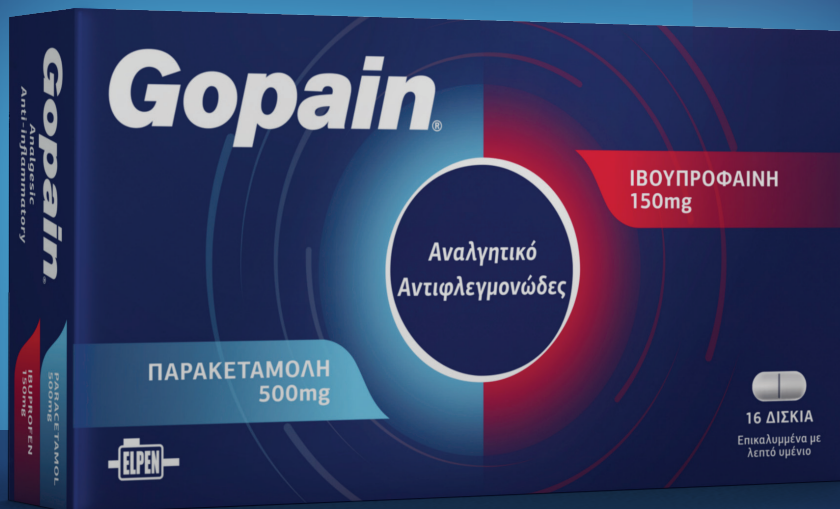
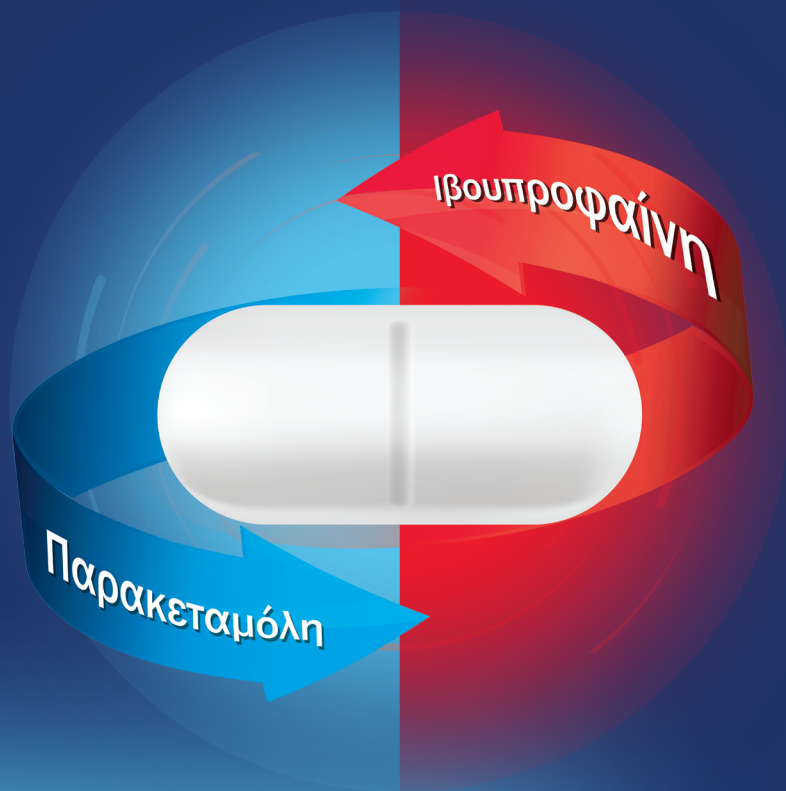


Gopain®

Αναλγητικό Αντιφλεγμονώδες

Διπλή δράση στους
καθημερινούς πόνους



Με δράση που ξεκινάει
στα πρώτα 10 λεπτά



Ο πόνος μας αφορά όλους, αλλά κάθε ασθενής τον βιώνει διαφορετικά^{1,2}...

0 ΧΩΡΙΣ ΠΟΝΟ	1 ΠΟΛΥ ΗΠΙΟΣ	2 ΔΥΣΦΟΡΙΑ	3 ΑΝΕΚΤΟΣ	4 ΕΝΟΧΛΗΤΙΚΟΣ	5 ΠΟΛΥ ΕΝΟΧΛΗΤΙΚΟΣ	6 ΕΝΤΟΝΟΣ	7 ΠΟΛΥ ΕΝΤΟΝΟΣ	8 ΦΡΙΚΤΟΣ	9 ΒΑΣΑΝΙΣΤΙΚΟΣ	10 ΑΔΙΑΝΟΗΤΟΣ ΠΟΝΟΣ
ΚΑΘΟΛΟΥ ΠΟΝΟΣ	ΜΙΚΡΟΣ ΠΟΝΟΣ			ΜΕΤΡΙΟΣ ΠΟΝΟΣ			ΕΝΤΟΝΟΣ ΠΟΝΟΣ			
	Είναι ενοχλητικός αλλά δεν παρεμβαίνει στις περισσότερες καθημερινές δράσεις.			Παρεμβαίνει αρκετά στις καθημερινές δραστηριότητες.			Παρεμβαίνει σε πολύ μεγάλο βαθμό στις καθημερινές δραστηριότητες.			

Όταν συστήνετε στους ασθενείς σας αναλγητικές θεραπείες³...

- 5** Προσθήκη ήπιου οπιοειδούς σε συνδυασμό με την Παρακεταμόλη ή/ και 1 ΜΣΑΦ
- 4** Να συνεχίζεται η Παρακεταμόλη και να αντικαθίσταται η Ιβουπροφαίνη με άλλο ΜΣΑΦ
- 3** Συνδυασμός Παρακεταμόλης & Ιβουπροφαίνης ή συνδυασμός Παρακεταμόλης & ήπιου οπιοειδούς
- 2** Αντικατάσταση με Ιβουπροφαίνη ή αν η Ιβουπροφαίνη δεν μπορεί να ληφθεί, αντικατάσταση με οπιοειδές (Κωδεΐνη)
- 1** Αναλγητικά (Παρακεταμόλη)

Συχνά οι ασθενείς μεταπηδούν από το βήμα 2 στο βήμα 5

1. H. Breivik et al. Assessment of pain. British Journal of Anaesthesia 101 (1): 17-24 (2008).
 2. The Wong -Baker faces foundation. <https://wongbakerfaces.org>
 3. Nice Guidelines. Analgesia-Mild-to-moderate-pain. Last revised in August 2020

Gopain®

Νέος συνδυασμός
Παρακεταμόλης 500mg - **Ιβουπροφαίνης 150mg**
σε μελετημένη αναλογία 3,3/1



ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ

- Για **1η φορά** πρωτότυπος, σταθερός συνδυασμός Παρακεταμόλης/ Ιβουπροφαίνης σε **1 μόνο δισκίο!**
- **Συnergική δράση** Παρακεταμόλης Ιβουπροφαίνης με την **ελάχιστη συγκέντρωση** Ιβουπροφαίνης

Βραχυπρόθεσμη συμπτωματική θεραπεία του ήπιου έως μέτριου πόνου όπως:



πονοκέφαλος



μυοσκελετικοί
πόννοι



πόννοι περιόδου



πονόδοντος

Διπλή σύνθεση Συnergική δράση



Η Ιβουπροφαίνη αναστέλλει τη σύνθεση των προσταγλανδινών.¹

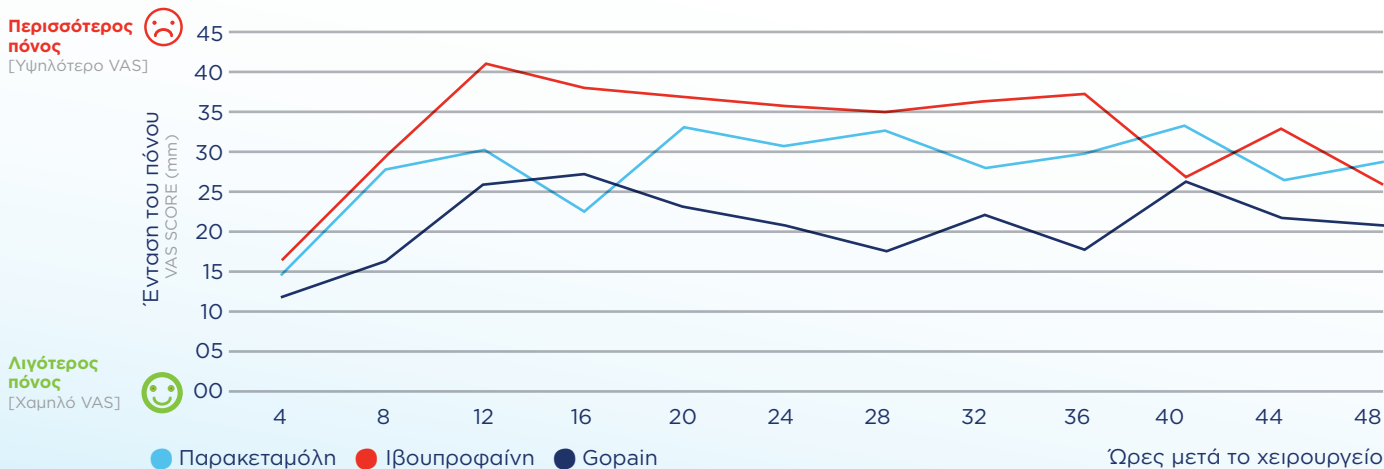
Η Παρακεταμόλη δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και μειώνει την αντίληψη του πόνου.²

1. Από την ΠΧΠ του προϊόντος. 2. Tomasz A. wierkosz et al. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. Med Sci Monit, 2002; 8(12): BR496-503

Καλύτερη αποτελεσματικότητα GOPAIN από τις μονοθεραπείες

Κλινικά αποδεδειγμένη αποτελεσματικότερη **ανακούφιση του πόνου κατά 33%-35%** σε σχέση με τις μονοθεραπείες Ιβουπροφαίνης και Παρακεταμόλης¹

Διπλή τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη, παράλληλων ομάδων, 135 ασθενών



Gopain VS PARACETAMOL
Gopain has **32.2% lower pain scores** [p=0.007]

Gopain VS IBUPROFEN
Gopain has **35.8% lower pain scores** [p=0.003]

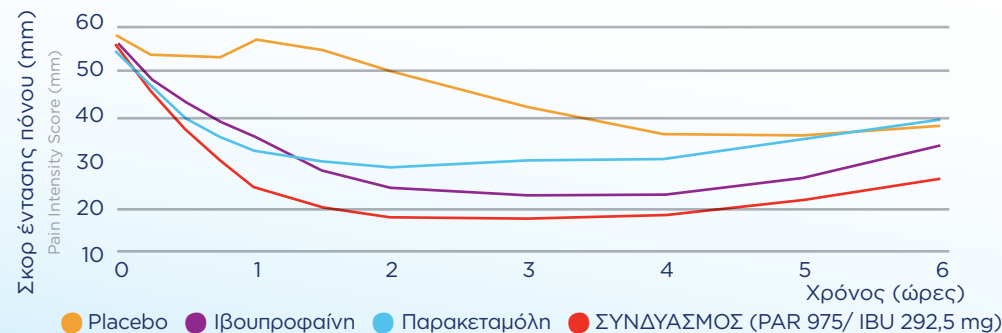
Mean (+95% CI)

1. Merry A. F. et al. Combined Acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial. British Journal of Anaesthesia 104 (1): 80-8 (2010) Επίτευξη αναλγησίας σταθερού συνδυασμού Παρακεταμόλης/ Ιβουπροφαίνης σε ισχυρό μετεγχειρητικό οδοντικό πόνο: Διπλή τυφλή τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη παράλληλων ομάδων 135 ασθενών. Αξιολογήθηκε η αναλγησία μετά από αφαίρεση 1-2 φρονιμπτών με τη χρήση 2 δισκίων σταθερού συνδυασμού Παρακεταμόλης 500 mg/ Ιβουπροφαίνης 150 mg, χορηγούμενου 4 φορές ημερησίως σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες Ιβουπροφαίνης και Παρακεταμόλης, χορηγούμενες 4 φορές την ημέρα (4000 mg Παρακεταμόλης και 1200 mg Ιβουπροφαίνης ημερησίως).

Ταχύτερη έναρξη δράσης σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες

Σημαντικά ταχύτερη έναρξη δράσης

Η μελέτη κατέδειξε ότι η έναρξη της ουσιαστικής αναλγητικής δράσης ήταν σημαντικά ταχύτερη για το Gopain σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες Παρακεταμόλης και Ιβουπροφαίνης.¹



Mean (±95% CI), p<0,05, N=408

36% αποτελεσματικότερο από την Ιβουπροφαίνη

78% αποτελεσματικότερο από την παρακεταμόλη

1. Daniels et al. Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial. Clinical Therapeutics/ Vol 40, Number 10, 2018. Επίτευξη αναλγησίας σταθερού συνδυασμού Παρακεταμόλης/ Ιβουπροφαίνης σε ισχυρό μετεγχειρητικό οδοντικό πόνο: Διπλή τυφλή τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με placebo κλινική μελέτη παράλληλων ομάδων. Αξιολογήθηκε η αναλγησία μετά από αφαίρεση 2 φρονιμπτών με τη χρήση σταθερού συνδυασμού Παρακεταμόλης 975 mg/ Ιβουπροφαίνης 292,5 mg σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες Ιβουπροφαίνης και Παρακεταμόλης, χορηγούμενες 4 φορές την ημέρα (3900 mg Παρακεταμόλης και 1170 mg Ιβουπροφαίνης ημερησίως).

Gorain ισχυρό προφίλ ασφάλειας με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τις μονοθεραπείες

Journal of Pain Research

Dovepress

open access to scientific and medical research

ORIGINAL RESEARCH

An integrated safety analysis of combined acetaminophen and ibuprofen (Maxigesic®/Combogesic®) in adults

This article was published in the following Dove Medical Press journal:
Journal of Pain Research

Results: A safety population of 922 patients who received full doses of either FDC, APAP alone, IBP alone, or placebo was compiled from the four studies. A total of 521 AEs were experienced with the incidence of FDC AEs similar to or below either monotherapy group or placebo. The FDC did not alter the incidence and percentage of the most common AEs, including gastrointestinal events and postoperative bleeding.

Conclusion: Overall, the FDC is well tolerated and has a strong safety profile at single and multiple doses with improved efficacy over monotherapy.

Keywords: paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, surgical pain, postoperative

multiple-dose clinical studies with either APAP 325 mg + IBP 97.5 mg (FDC 325/97.5, three tablets per dose) or APAP 500 mg + IBP 150 mg (FDC 500/150, two tablets per dose). At maximum doses, the two FDCs are bioequivalent, permitting the pooling of data for the analysis of safety.

Results: A safety population of 922 patients who received full doses of either FDC, APAP alone, IBP alone, or placebo was compiled from the four studies. A total of 521 AEs were experienced with the incidence of FDC AEs similar to or below either monotherapy group or placebo. The FDC did not alter the incidence and percentage of the most common AEs, including gastrointestinal events and postoperative bleeding.

Conclusion: Overall, the FDC is well tolerated and has a strong safety profile at single and multiple doses with improved efficacy over monotherapy.

Keywords: paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, surgical pain, postoperative analgesia, multimodal pain management

Ισχυρό προφίλ ασφάλειας τόσο στις μονοδόσεις, όσο και στις πολλαπλές δόσεις, με καλύτερη αποτελεσματικότητα από τις μονοθεραπείες.¹

Ο συνδυασμός δεν διαφοροποιήθηκε ως προς τη συχνότητα και το ποσοστό των πιο συχνών Α.Ε. σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες.¹

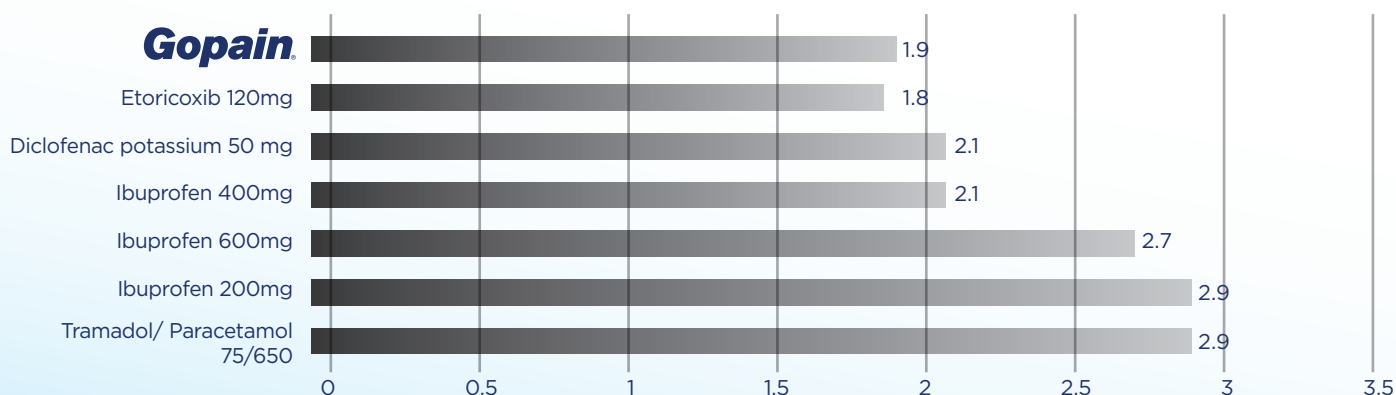
EMA REPORT (18 May 2017 EMA/517503/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP))

- Ο συνδυασμός **δεν παρουσιάζει τους κινδύνους κατάχρησης και εσφαλμένης χρήσης των οπιοειδών**. Αντιθέτως, **απουσία αυτού του συνδυασμού σταθερής δόσης, φάρμακο διάσωσης για τον πόνο καταλήγουν να είναι τα οπιοειδή**. Η χρήση του συνδυασμού σταθερής δόσης θα δώσει χρόνο στους ασθενείς και τους ιατρούς προτού χρησιμοποιηθεί προϊόν που περιέχει οπιοειδές.
- Η χρήση του συνδυασμού Παρακεταμόλης και Ιβουπροφαίνης στις δεδομένες δόσεις είναι **ασφαλής και αποτελεσματική για τη σκοπούμενη ένδειξη, διάρκεια χρήσης και πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων**.



Το **Gorain** μειώνει την ανάγκη για θεραπεία διάσωσης με οπιοειδή αναλγητικά¹

Καλύτερη αποτελεσματικότητα Gopain με βάση τον NNT^{1,2}



NNT (Number Needed to Treat): ο αριθμός των ανθρώπων που χρειάζεται να λάβει 1 φάρμακο, ώστε τουλάχιστον 1 άνθρωπος να εμφανίσει μείωση του πόνου κατά 50% vs placebo.

1. Προσαρμογή από Moore et al., 2015.

2. Daniels et al. Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial. Clinical Therapeutics/ Vol 40, Number 10, 2018.

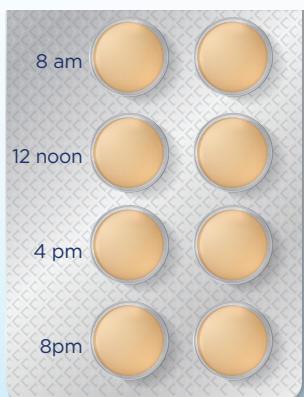
Ευκολία στη χρήση & καλύτερη συμμόρφωση με λιγότερες ημερήσιες λήψεις & μικρότερες συγκεντρώσεις

Τυπική θεραπεία Παρακεταμόλης & Ιβουπροφαίνης

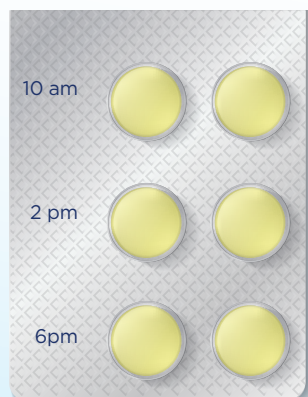
1 με 2 δισκία 3 με 4 φορές την ημέρα (Να μην υπερβαίνονται τα 8 δισκία σε διάρκεια 24ώρου)

1 με 2 δισκία κάθε 4-6 ώρες (Να μην υπερβαίνονται τα 6 δισκία σε διάρκεια 24ώρου)

Παρακεταμόλη 500 mg



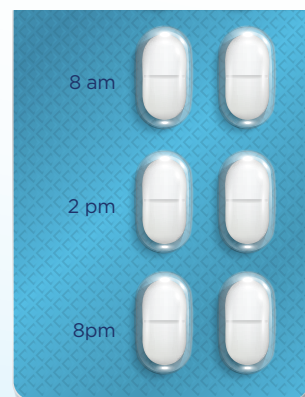
Ιβουπροφαίνη 200 mg



Gopain

1 με 2 δισκία κάθε 6 ώρες (Να μην υπερβαίνονται τα 6 δισκία σε διάρκεια 24ώρου)

Σταθερός συνδυασμός Παρακεταμόλης 500 mg/ Ιβουπροφαίνης 150 mg



Ανάγκη για περισσότερες λήψεις με τις μεμονωμένες θεραπείες

Έως και 6 δισκία ημερησίως

1. Moore et al. Single dose oral analgesic for acute postoperative pain in adults-an overview of Cochrane reviews (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD008659.

Συνοψίζοντας... Γιατί να συστήσετε Gopain;



30% ισχυρότερη αναλγητική δράση σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες παρακεταμόλης & ιβουπροφαίνης¹

1



Δρα γρήγορα, ταχύτερη έναρξη από οποιοδήποτε από τα δύο ενεργά συστατικά του¹

2



Αξιόπιστα δραστικά συστατικά

3



Ευέλικτο δοσολογικό σχήμα

4



Πιο εύκολο στη χρήση από την εναλλαγή των μονοθεραπειών

5



Δεν περιέχει οπιοειδή

6



Πρωτότυπος σταθερός συνδυασμός Παρακεταμόλης/Ιβουπροφαίνης στις ελάχιστες θεραπευτικές περιεκτικότητες για

- ▶ ταχύτητα
- ▶ αποτελεσματικότητα
- ▶ ασφάλεια
- ▶ ευελιξία

7

Πριν τη συνταγογράφηση, ανατρέξτε στην εσώκλειστη ΠΧΠ. Τρόπος διάθεσης: Δεν απαιτείται ιατρική συνταγή. Ε.Λ.Τ. 4,90 €

1. Merry A. F. et al. Combined Acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial. British Journal of Anaesthesia 104 (1): 80-8 (2010).



ELPEN Α.Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ
Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 190 09 Πικέρμι Αττικής, Τηλ.: 211 -1865347
Εθνικής Αντιστάσεως 114, 551 34 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 -459920-1
www.elpen.gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gopain[®]

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GOPAIN 500 mg / 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg Παρακεταμόλης και 150 mg Ιβουπροφαίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Μονοϋδρική λακτόζη 3,81 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Δισκία λευκού χρώματος σε σχήμα κάουλας, μήκους 19 mm με χαραγή μόνο στη μία πλευρά.

Η εγκοπτή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Βραχυπρόθεσμη συμπτωματική θεραπεία του ήπιου έως μέτριου πόνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για χορήγηση από του στόματος και βραχυχρόνια χρήση (όχι περισσότερο από 3 ημέρες).

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η καλύτερη ενεργή δόση για τη μικρότερη διάρκεια που είναι απαραίτητη για την ανακούφιση των συμπτωμάτων (βλ. ενότητα 4.4).

Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί γιατρό εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινωθούν ή εάν το προϊόν απαιτείται για περισσότερο από 3 ημέρες. Αυτό το φάρμακο προορίζεται για βραχυπρόθεσμη χρήση και δεν συνιστάται για χρήση πέραν των 3 ημερών.

Ενήλικες

Η συνήθης δοσολογία είναι ένα (500 mg παρακεταμόλη και 150 mg ιβουπροφαίνη) έως δύο δισκία (1000 mg παρακεταμόλης και 300 mg ιβουπροφαίνης) που λαμβάνεται κάθε έξι ώρες, όπως απαιτείται, μέχρι το πολύ έξι δισκία σε ένα 24ώρο. Η μέγιστη ημερήσια δοσολογική σύσταση είναι 3000 mg παρακεταμόλης και 900 mg ιβουπροφαίνης.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτούνται ειδικές δοσολογικές τροποποιήσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ηλικιωμένοι διατρέχουν αυξημένο

κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν το ΜΣΑΦ κρίνεται απαραίτητο, πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση για τη συντομότερη δυνατή διάρκεια. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά για γαστρεντερική αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΜΣΑΦ.

Ασθενείς με νεφρική / ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται ειδικές ρυθμίσεις δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.4)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά κάτω των 18 ετών

Τα GOPAIN 500mg/150mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν ενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το προϊόν συνιστάται να λαμβάνεται με ένα γεμάτο ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Αυτό το προϊόν δεν ενδείκνυται για χρήση:

- σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία IV NYHA)
- σε ασθενείς με γνωστή αντίδραση υπερευαισθησίας στην παρακεταμόλη, ιβουπροφαίνη, άλλα ΜΣΑΦ ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- σε ασθενείς με ενεργό αλκοολισμό, καθώς η χρόνια υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς σε ηπατοτοξικότητα (λόγω του συστατικού παρακεταμόλη).
- σε ασθενείς που έχουν υποστεί άσθμα, κνίδωση ή αλλεργικές αντιδράσεις μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων ΜΣΑΦ.
- σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή διάρρηξης, που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με ΜΣΑΦ.
- σε ασθενείς με ενεργό ή ιστορικό υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους / αιμορραγίας (δύο ή περισσότερα διακριτά επεισόδια αποδεδειγμένου έλκους ή αιμορραγίας).
- σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).
- σε ασθενείς με εγκεφαλοαγγειακή ή άλλη ενεργή αιμορραγία.
- σε ασθενείς με αιμοποιητικές διαταραχές.
- κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.6).
- σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με τη χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης για τη συντομότερη διάρκεια που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Αυτό το φάρμακο προορίζεται για βραχυπρόθεσμη χρήση και δεν συνιστάται για χρήση πέραν των 3 ημερών.

Καρδιαγγειακά θρομβωτικά συμβάντα

Κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση ιβουπροφαίνης, ιδιαίτερα σε υψηλή δόση (2400 mg / ημέρα), μπορεί να σχετίζεται με μικρή αύξηση κινδύνου εμφάνισης αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Συνολικά, οι επιδημιολογικές μελέτες δεν υποδηλώνουν ότι χαμηλή δόση ιβουπροφαίνης (π.χ. ≤ 1200 mg / ημέρα) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων.

Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-III), εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο και / ή εγκεφαλοαγγειακή νόσο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται μόνο με ιβουπροφαίνη μετά από προσεκτική εξέταση και θα πρέπει να αποφεύγονται υψηλές δόσεις (2400 mg / ημέρα).

Προσεκτική εξέταση θα πρέπει επίσης να ασκείται πριν την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα), ιδιαίτερα εάν απαιτούνται υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης (2400 mg / ημέρα).

Προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας,

- βεβαιωθείτε ότι άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν περιέχουν παρακεταμόλη,
- τηρείτε τις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική ανεπάρκεια

Η χρήση παρακεταμόλης σε δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες μπορεί να οδηγήσει σε ηπατοτοξικότητα και ακόμη και ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Επίσης, ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ιστορικό ηπατικής νόσου ή που βρίσκονται σε μακροχρόνια θεραπεία με ιβουπροφαίνη ή θεραπεία με παρακεταμόλη, θα πρέπει να παρακολουθούν σε τακτά χρονικά διαστήματα την ηπατική λειτουργία, καθώς έχει αναφερθεί ότι η ιβουπροφαίνη έχει μικρή και παροδική επίδραση στα ηπατικά ένζυμα. Η μείωση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν σημεία επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3).

Έχουν αναφερθεί σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις, όπως ίκτερος και περιπτώσεις θανατηφόρου ηπατίτιδας, αν και σπάνιες, με ιβουπροφαίνη, όπως και με άλλα ΜΣΑΦ. Εάν τα αποτελέσματα των εξετάσεων ήπατος παραμένουν σε μη φυσιολογικά επίπεδα ή επιδεινώνονται, ή εάν εμφανιστούν κλινικά σημεία και συμπτώματα που συνάδουν με την ηπατική νόσο, ή εμφανίζονται συστηματικές εκδηλώσεις (π.χ. ηωσινοφιλία, εξάνθημα κλπ.), η ιβουπροφαίνη θα πρέπει να διακοπεί. Και τα δύο δραστικά φάρμακα έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν ηπατοτοξικότητα και ακόμη και ηπατική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα η παρακεταμόλη.

Οι ασθενείς που καταναλώνουν τακτικά αλκοόλ, που υπερβαίνει τις συνιστώμενες ποσότητες, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η παρακεταμόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο χωρίς ρύθμιση της δοσολογίας. Υπάρχει ελάχιστος κίνδυνος τοξικότητας παρακεταμόλης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, για το στατικό ιβουπροφαίνης αυτού του προϊόντος - πρέπει να γίνεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με ιβουπροφαίνη σε ασθενείς με αφυδάτωση. Οι δύο κύριοι μεταβολίτες της ιβουπροφαίνης εκκρίνονται κυρίως στα ούρα και η εξασθένιση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει στη συσσώρευση τους. Η σημασία αυτής της συσσώρευσης είναι άγνωστη. Έχει αναφερθεί ότι τα ΜΣΑΦ προκαλούν νεφροτοξικότητα με διάφορες μορφές: διάμεση νεφρίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική δυσλειτουργία από τη χρήση ιβουπροφαίνης είναι συνήθως αναστρέψιμη. Σε ασθενείς με νεφρική, καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια, σε εκείνους που λαμβάνουν διουρητικά και αναστολείς MEA και σε ηλικιωμένους, απαιτείται προσοχή, καθώς η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται να αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3).

Συνδυασμένη χρήση αναστολέων MEA ή ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και θειαζιδικών διουρητικών.

Η χρήση ενός φαρμάκου αναστολέα του MEA (αναστολέας MEA ή ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης), αντιφλεγμονώδους φαρμάκου (ΜΣΑΦ ή αναστολέας COX-2) και θειαζιδικού διουρητικού ταυτόχρονα αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας. Αυτό περιλαμβάνει τη χρήση προϊόντων σταθερού συνδυασμού που περιέχουν περισσότερες από μία κατηγορίες φαρμάκων. Η συνδυασμένη χρήση αυτών των φαρμάκων πρέπει να συνοδεύεται από αυξημένη παρακολούθηση της κρεατινίνης του ορού, ιδιαίτερα κατά την έναρξη του συνδυασμού. Ο συνδυασμός

φαρμάκων από αυτές τις τρεις κατηγορίες θα πρέπει να γίνεται με προσοχή ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή στην επισημασμένη δοσολογία για τους ηλικιωμένους ασθενείς, που χρειάζονται θεραπεία με παρακεταμόλη. Εκείνοι που χρειάζονται θεραπεία για περισσότερες από 10 ημέρες θα πρέπει να συμβουλευούνται τον γιατρό τους για την παρακολούθηση της κατάστασης, ωστόσο, δεν είναι απαραίτητη η μείωση της συνιστώμενης δόσης. Ωστόσο, πρέπει να δίδεται προσοχή σε σχέση με τη χρήση της ιβουπροφαίνης, καθώς δεν πρέπει να λαμβάνεται από ενήλικες ηλικίας άνω των 65 ετών, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη συν-νοσηρότητες και συγχορηγούμενα φάρμακα, λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα της καρδιακής ανεπάρκειας, γαστρεντερικού έλκους και νεφρικής ανεπάρκειας.

Αιματολογικές επιδράσεις

Δυσκρασίες αίματος έχουν αναφερθεί σπάνια. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία με ιβουπροφαίνη θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε αιματολογική παρακολούθηση.

Διαταραχές πήξης

Όπως και άλλα ΜΣΑΦ, η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει τη συνσώρευση αιμοπεταλίων. Η ιβουπροφαίνη έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει τον χρόνο αιμορραγίας (αλλά εντός της φυσιολογικής κλίμακας), σε φυσιολογικά άτομα. Επειδή αυτό το παρατεταμένο αιμορραγικό αποτέλεσμα μπορεί να είναι υπερβολικό σε ασθενείς με υποκείμενες αιμοστατικές ανωμαλίες, τα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε άτομα με ενδογενείς διαταραχές πήξης και σε άτομα με αντιθρομβωτική θεραπεία.

Γαστρεντερικές εκδηλώσεις

Γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος και διάτρηση: Έχουν αναφερθεί γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος ή διάτρηση, που μπορεί να είναι θανατηφόρα, με όλα τα ΜΣΑΦ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή με ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών επεισοδίων.

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας, έλκους ή διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα είναι υψηλότερος με αύξηση των δόσεων των ΜΣΑΦ, σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδιαίτερα εάν περιπλέκονται με αιμορραγία ή διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.3) και στους ηλικιωμένους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αρχίσουν θεραπεία με τη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση.

Συνδυαστική θεραπεία με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. αναστολείς μισοπροστόλης ή αντλίας πρωτονίων) θα

πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τους ασθενείς αυτούς, καθώς και για ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονα χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να αυξήσουν τον γαστρεντερικό κίνδυνο (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς με ιστορικό τοξικότητας του γαστρεντερικού, ιδιαίτερα όταν είναι ηλικιωμένοι, πρέπει να αναφέρουν τυχόν ασυνήθιστα κοιλιακά συμπτώματα (ειδικά αιμορραγία γαστρεντερικού), ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα, που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο έλκους ή αιμορραγίας, όπως από του στόματος κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή παράγοντες κατά των αιμοπεταλίων, όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5).

Λόγω της ουσίας ιβουπροφαίνης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου (ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn), καθώς και σε ασθενείς με πορφύρα και ανεμοβλογιά.

Αυτό το προϊόν πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχουν ενδείξεις γαστρεντερικής αιμορραγίας ή έλκους.

Η χρήση του GOPAIN 500 mg / 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με συγχορηγούμενα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ηλικιωμένοι: Οι ηλικιωμένοι έχουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα γαστρεντερική αιμορραγία και διάτρηση, που μπορεί να είναι θανατηφόρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπέρταση:

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση νέας υπέρτασης ή επιδείνωσης της προϋπάρχουσας υπέρτασης και οι ασθενείς, που λαμβάνουν αντιυπερτασικά φάρμακα με ΜΣΑΦ μπορεί να έχουν μειωμένη αντιυπερτασική ανταπόκριση. Συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφούνται ΜΣΑΦ σε ασθενείς με υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας με ΜΣΑΦ και σε τακτικά διαστήματα στη συνέχεια.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Έχουν παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε ορισμένους ασθενείς, που λαμβάνουν ΜΣΑΦ, επομένως συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με κατακράτηση υγρών ή καρδιακή ανεπάρκεια.

Σοβαρές αντιδράσεις του δέρματος

Τα ΜΣΑΦ μπορεί πολύ σπάνια να προκαλέσουν σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αποφλοιωτική δερματίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και σύν-

δρομο Stevens-Johnson (SJS), οι οποίες μπορεί να είναι θανατηφόρες και να εμφανίζονται χωρίς προειδοποίηση. Οι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για αυτές τις αντιδράσεις νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η εμφάνιση της αντίδρασης εμφανίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης (AGEP) σχετιζόμενα με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν ιβουπροφαίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και να συμβουλευονται το γιατρό τους κατά την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Προϋπάρχον άσθμα

Τα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με άσθμα επαγόμενο από ακετυλοσαλικυλικό οξύ και πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχον άσθμα.

Οφθαλμολογικά αποτελέσματα

Ανεπιθύμητες οφθαλμολογικές επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με τα ΜΣΑΦ. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς που εμφανίζουν διαταραχές της όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη, πρέπει να υποβληθούν σε οφθαλμολογική εξέταση.

Ασηπτική μηνιγγίτιδα

Για τα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη, η ασηπτική μηνιγγίτιδα έχει αναφερθεί μόνο σπάνια, συνήθως αλλά όχι πάντα σε ασθενείς με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (SLE) ή άλλες διαταραχές του συνδετικού ιστού.

Πιθανές παρεμβάσεις σε εργαστηριακές δοκιμές

Χρησιμοποιώντας σύγχρονα αναλυτικά συστήματα, η παρακαταμόλη δεν προκαλεί παρεμβολές σε εργαστηριακές αναλύσεις. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες μέθοδοι, με τις οποίες υπάρχει η πιθανότητα εργαστηριακής παρεμβολής, όπως περιγράφεται παρακάτω:

Δοκιμές ούρων:

Η παρακαταμόλη σε θεραπευτικές δόσεις μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό του 5-υδροξυϊνδολεξικού οξέος (5HIAA), προκαλώντας ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Οι ψευδείς προσδιορισμοί μπορούν να εξαλειφθούν, αποφεύγοντας την κατάποση παρακαταμόλης αρκετές ώρες πριν και κατά τη διάρκεια της συλλογής του δείγματος ούρων.

Απόκρυψη συμπτωμάτων υποκείμενων λοιμώξεων

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να καλύψουν τα συμπτώματα μόλυνσης και πυρετού.

Το GOPAIN μπορεί να αποκρύψει συμπτώματα λοίμωξης, οδηγώντας ενδεχομένως σε καθυστερημένη έναρξη της κατάλληλης αγωγής και, επομένως, επιδεινώνοντας την έκ-

βαση της λοίμωξης. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε περιστατικά βακτηριακής πνευμονίας της κοινότητας και βακτηριακών επιπλοκών της ανεμειολογίας. Όταν το GOPAIN 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.

Κατά την παρατεταμένη χρήση αναλγητικών μπορεί να εμφανιστεί κεφαλαλγία, η οποία δεν πρέπει να αντιμετωπιστεί με αύξηση της δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ειδίκες προφυλάξεις

Προκειμένου να αποφευχθεί η επιδείνωση της νόσου ή της επινεφριδιακής ανεπάρκειας, οι ασθενείς σε παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να διακόπτουν την θεραπεία τους σταδιακά και όχι να την διακόπτουν απότομα, όταν προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη προστίθενται στο πρόγραμμα θεραπείας.

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι τα φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση της κυκλο-οξυγενάσης / προσταγλανδίνης μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στη γυναικεία γονιμότητα λόγω επίδρασης στην ωορρηξία. Αυτό είναι αναστρέψιμο μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3,81 mg λακτόζη, που αντιστοιχεί σε 22,86 mg λακτόζης ανά μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γαλακτόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη, ιβουπροφαίνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, σαλικυλικά άλατα ή με άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), εκτός εάν πρόκειται για οδηγίες του γιατρού.

Επιδράσεις σε εργαστηριακές δοκιμές

Η παρακαταμόλη μπορεί να επηρεάσει τις εργαστηριακές εξετάσεις του ουρικού οξέους στον ορό χρησιμοποιώντας δοκιμασίες φωσφοφραμικού οξέος και σκωχάρου αίματος χρησιμοποιώντας υπεροξειδάση γλυκόζης-οξειδάσης.

Έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις παρακεταμόλης με άλλα φάρμακα:

- αντιπηκτικά φάρμακα (βαρφαρίνη) - η δόση μπορεί να απαιτεί μείωση εάν η παρακεταμόλη και τα αντιπηκτικά λαμβάνονται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα.
- η απορρόφηση παρακεταμόλης αυξάνεται από ουσίες

που αυξάνουν τη γαστρική κένωση, π.χ. μετοκλοπραμίδη.

- η απορρόφηση παρακεταμόλης μειώνεται από ουσίες που μειώνουν τη γαστρική κένωση, π.χ. προπρανθίνη, αντικαταθλιπτικά με αντιχολινεργικές ιδιότητες και ναρκοτικά αναλγητικά.
- η παρακεταμόλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις χλωραμφενικόλης στο πλάσμα.
- ο κίνδυνος τοξικότητας παρακεταμόλης μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα δυνητικά ηπατοτοξικά φάρμακα ή φάρμακα που επάγουν μικροσωμικά ένζυμα του ήπατος όπως αλκοόλη και αντισπασμωδικά μέσα.
- η απέκκριση παρακεταμόλης μπορεί να επηρεαστεί και οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα να μεταβληθούν όταν χορηγηθεί με προβενεσίδη.
- η χολησταταινίνη μειώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης εάν χορηγηθεί εντός 1 ώρας από την χορήγηση της παρακεταμόλης.
- έχει αναφερθεί σοβαρή ηπατοτοξικότητα σε θεραπευτικές δόσεις ή μέτρια υπερβολική δόση παρακεταμόλης σε ασθενείς που ελάμβαναν ισονιαζίδη μόνο ή με άλλα φάρμακα για φυματίωση.
- έχει παρατηρηθεί σοβαρή ηπατοτοξικότητα μετά τη χρήση παρακεταμόλης σε ασθενή που λάμβανε ζιδοβουδίνη και κοτριμοξαζόλη.

Έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις της ιβουπροφαίνης με άλλα φάρμακα:

- αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) - αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4)
- τα αντιπηκτικά, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης – η ιβουπροφαίνη αλληλεπιδρά με τη σταθερότητα του INR και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας και μερικές φορές θανατηφόρας αιμορραγίας, ειδικά από την γαστρεντερική οδό. Η ιβουπροφαίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη, εάν είναι απολύτως απαραίτητο και πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
- η ιβουπροφαίνη μπορεί να μειώσει τη νεφρική κάθαρση και να αυξήσει τη συγκέντρωση του λίθιου στο πλάσμα.
- η ιβουπροφαίνη μπορεί να μειώσει την αντι-υπερτασική δράση των αναστολέων του MEA, των β-αναστολέων και των διουρητικών και μπορεί να προκαλέσει νατριούρηση και υπερκαλιαιμία σε ασθενείς υπό αυτές τις θεραπείες.
- η ιβουπροφαίνη μειώνει την κάθαρση μεθοτρεξάτης.
- η ιβουπροφαίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα καρδιακών γλυκοσιδών στο πλάσμα.
- η ιβουπροφαίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας, ειδικά αν λαμβάνεται με κορτικοστεροειδή.
- η ιβουπροφαίνη μπορεί να παρατείνει τον χρόνο αιμορ-

ραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ζιδοβουδίνη.

- η ιβουπροφαίνη μπορεί επίσης να αλληλεπιδράσει με προβενεσίδη, αντιδιαβητικά φάρμακα και φαινοτυίνη.
- η ιβουπροφαίνη μπορεί επίσης να αλληλεπιδράσει με τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη, σουλφονουλορίες, αντιβιοτικά κινολόνης και αναστολείς του CYP2C9 (βορικοναζόλη, φλουκοναζόλη).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν συνιστάται γενικά λόγω της πιθανότητας αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει ανταγωνιστικά την επίδραση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Παρόλο που υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με την παρεμβολή αυτών των δεδομένων στην κλινική κατάσταση, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα ότι η τακτική, μακροχρόνια χρήση της ιβουπροφαίνης μπορεί να μειώσει την καρδιοπροστατευτική επίδραση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Δεν θεωρείται πιθανή καμία κλινικά σημαντική επίδραση για περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1).

Αυτό το προϊόν μπορεί να επηρεάσει ορισμένα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν:

- βαρφαρίνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη θρόμβων αίματος
- φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας ή των σπασμών
- χλωραμφενικόλη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων του αυτιού και των ματιών
- η προβενεσίδη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας
- η ζιδοβουδίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του HIV (ο ιός που προκαλεί AIDS)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης όπως η ισονιαζίδη
- ακετυλοσαλικυλικό οξύ, σαλικυλικά άλατα ή άλλα φάρμακα ΜΣΑΦ
- φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή άλλων καρδιακών παθήσεων
- διουρητικά, που ονομάζονται επίσης δισκία νερού
- λίθιο, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων μορφών κατάθλιψης
- μεθοτρεξάτη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αρθρίτιδας και ορισμένων μορφών καρκίνου
- κορτικοστεροειδή, όπως πρεδνιζόνη, κορτιζόνη

Τα παραπάνω φάρμακα ενδέχεται να επηρεαστούν από αυτό το προϊόν ή μπορεί να επηρεάσουν πόσο καλά λειτουργεί αυτό το προϊόν.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης αυτού του προϊόντος στους ανθρώπους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Για την ιβουπροφαίνη

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την εγκυμοσύνη και / ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής δυσπλασίας και γαστροσχίστης μετά από χρήση αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδίνης σε πρώιμη κύηση. Ο απόλυτος κίνδυνος για καρδιαγγειακές δυσπλασίες αυξήθηκε από λιγότερο από 1%, έως περίπου 1,5%. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Στα ζώα, η χορήγηση αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδίνης έχει αποδειχθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση και εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αυξημένα περιστατικά διαφόρων δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών, σε ζώα που έλαβαν αναστολέα σύνθεσης προσταγλανδίνης κατά τη διάρκεια της οργανογενετικής περιόδου. Κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης, η ιβουπροφαίνη δεν πρέπει να χορηγείται, εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο. Εάν η ιβουπροφαίνη χρησιμοποιείται από γυναίκα που επιχειρεί να συλλάβει ή κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης, η δόση θα πρέπει να διατηρείται χαμηλή και η διάρκεια της θεραπείας όσο το δυνατόν συντομότερη.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης της προσταγλανδίνης μπορούν να εκθέσουν το έμβryo σε:

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρη παύση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση),
- νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να προχωρήσει σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγουδράμνιο.

Τη μητέρα και το νεογνό, στο τέλος της εγκυμοσύνης, σε:

- πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, αντι-συσταλτική επίδραση, που μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις.
- αναστολή των συστολών της μήτρας με αποτέλεσμα καθυστερημένο ή παρατεταμένο τοκετό.

Κατά συνέπεια, το GOPAIN 500 mg / 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Για την παρακεταμόλη

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων από εγκύους δεν υποδεικνύει ούτε δυσμορφική ούτε εμβρυϊκή/νεογνική τοξικότητα. Από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τη νευροανά-

πτυξη των παιδιών που έχουν εκτεθεί σε παρακεταμόλη εντός της μήτρας δεν προκύπτουν αδιαμφισβήτητα δεδομένα. Αν η χρήση της παρακεταμόλης κριθεί κλινικά απαραίτητη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα και με τη μικρότερη δυνατή συχνότητα.

Θηλασμός

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά όχι σε κλινικά σημαντική ποσότητα και σύμφωνα με τα διαθέσιμα δημοσιευμένα δεδομένα δεν αντενδείκνυται ο θηλασμός.

Η ιβουπροφαίνη και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν σε πολύ μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα. Βλαβερές επιδράσεις στα βρέφη δεν είναι γνωστές.

Υπό το πρίσμα των παραπάνω στοιχείων δεν είναι απαραίτητο να διακοπεί ο θηλασμός, για βραχυχρόνια θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση αυτού του προϊόντος.

Γονιμότητα

Η χρήση του προϊόντος μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που αντιμετωπίζουν δυσκολίες στη σύλληψη ή σε άτομα που υποβάλλονται σε εξετάσεις για υπογονιμότητα, πρέπει να εξεταστεί η διακοπή του προϊόντος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, υπνηλία, κόπωση και διαταραχές της όρασης είναι δυνατές μετά τη λήψη ΜΣΑΦ. Εάν οι πάσχοντες επηρεάζονται, τότε δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κλινικές δοκιμές με το GOPAIN 500 mg / 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (που αναφέρεται ως Maxigesic) δεν έδειξαν άλλες παρενέργειες, εκτός από αυτές για τη παρακεταμόλη ή την ιβουπροφαίνη ως μονοθεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί με βάση τη συχνότητα χρησιμοποιώντας την ακόλουθη κατηγοριοποίηση:

1. Πολύ συχνές ($\geq 1/10$).
2. Συχνές ($\geq 1/100$, $<1/10$);
3. Όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $<1/100$).
4. Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $<1/1000$).
5. Πολύ σπάνιες ($<1/10000$)
6. Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ σπάνιες: Έξαρση των σχετιζόμενων με τη λοίμωξη φλεγμονών (π.χ. ανάπτυξη νεκρωτικής φλεγμονής) που συμπίπτει με τη χρήση ΜΣΑΦ, έχει περιγραφεί.
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές: Μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Παρόλο που δεν έχει αποδειχθεί αιτιώδης σχέση, έχουν αναφερθεί αιμορραγικά επεισόδια (π.χ. επίσταση, εμμηνορροία) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο. Πολύ σπάνιες: Αιματοποιητικές διαταραχές (ακοκιοκυττάρωση, αναιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, πανκυταροπενία και θρομβοκυταροπενία με ή χωρίς πορφύρα) έχουν αναφερθεί μετά από χρήση ιβουπροφαίνης, αλλά δεν σχετίζονται κατ' ανάγκη με το φάρμακο.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ Σπάνιες: Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου δερματικού εξανθήματος και διασταυρούμενης ευαισθησίας με συμπαθομυμική. Όχι συχνές: Έχουν αναφερθεί άλλες αλλεργικές αντιδράσεις, αλλά δεν έχει διαπιστωθεί αιτιώδης σχέση: Ορονοσία, σύνδρομο ερυθματώδους λύκου, αγγειίτιδα Henoch-Schönlein, αγγειοίδημα.
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ Σπάνιες: Στην περίπτωση της μεταβολικής οξέωσης, η αιτιότητα είναι αβέβαιη, καθώς ελήφθησαν περισσότερα από ένα φάρμακα. Η περίπτωση της μεταβολικής οξέωσης ακολούθησε την κατάποση 75 γραμμαρίων παρακεταμόλης, 1,95 γραμμαρίων ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μιας μικρής ποσότητας υγρού οικιακού καθαριστικού. Ο ασθενής είχε επίσης ιστορικό επιληπτικών κρίσεων που οι συγγραφείς ανέφεραν ότι μπορεί να έχουν συμβάλει σε ένα αυξημένο επίπεδο ολακτικού οξέος ενδεικτικό της μεταβολικής οξέωσης. Ανεπιθύμητες ενέργειες του μεταβολισμού συμπεριλαμβάνουν την υποκαλιαιμία. Ανεπιθύμητες ενέργειες του μεταβολισμού, συμπεριλαμβανομένης της μεταβολικής οξέωσης, έχουν αναφερθεί μετά από τεράστια υπερδοσολογία ακεταμινοφαίνης. Όχι συχνές: Γυναικομαστία, υπογλυκαιμική αντίδραση.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία, νευρικήτητα. Όχι συχνές: Κατάθλιψη, αϋπνία, σύγχυση, συναισθηματική αστάθεια, υπνηλία, άσηπτη μηνιγγίτιδα με πυρετό και κώμα. Σπάνιες: Παιραισθησία, ψευδαισθήσεις, ανωμαλίες των ονείρων. Πολύ σπάνιες: Παράδοση διέγερση, οπτική νευρίτιδα, ψυχοκινητική βλάβη, εξυπυραμικά αποτελέσματα, τρόμος και σπασμοί.
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές: Αμβλυωπία (θολή ή / και μειωμένη όραση, σκοτώματα και / ή αλλαγές στην αντίληψη των χρωμάτων) έχουν εμφανιστεί, αλλά συνήθως αναστρέφονται μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οποιοσδήποτε ασθενής με οφθαλμικές παθήσεις θα πρέπει να έχει μια οφθαλμολογική εξέταση που περιλαμβάνει κεντρικά πεδία όρασης.
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Πολύ Σπάνιες: Ίλιγγος. Συχνές: Εμβοές (για φάρμακα που περιέχουν ιβουπροφαίνη).
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: Οίδημα, κατακράτηση υγρών. Η κατακράτηση υγρών γενικά αποκρίνεται άμεσα στην διακοπή του φαρμάκου. Πολύ Σπάνιες: Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, αρρυθμία και άλλες καρδιακές δυσρυθμίες έχουν αναφερθεί. Η υπέρταση και η καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Όχι συχνές: Συμπυκνωμένες εκκρίσεις αναπνευστικής οδού. Πολύ σπάνιες: Αναπνευστική αντιδραστικότητα, όπως: άσθμα, επιδείνωση του άσθματος, βρογχόσπασμος και δύσπνοια.

<p>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</p>	<p>Συχνές: Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία, δυσφορία στο στομάχι και έμετος, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, ελαφρά γαστρεντερική απώλεια αίματος που μπορεί να προκαλέσει αναιμία σε εξαιρετικές περιπτώσεις. Όχι συχνές: Πεπτικό / γαστρεντερικό έλκος, διάρρηξη ή γαστρεντερική αιμορραγία, με συμπτώματα μέλαινας, αιματέμεση μερικές φορές θανατηφόρα, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Ελκώδης στοματίτιδα και επιδείνωση της κολίτιδας και της νόσου του Crohn έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση. Έχει παρατηρηθεί λιγότερο συχνή γαστρίτιδα και έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα. Πολύ σπάνιες: Οισοφαγίτιδα, σχηματισμός εντερικών διαφραγμάτων.</p>
<p>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οδών</p>	<p>Πολύ Σπάνιες: Ηπατική βλάβη, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας, ηπατική ανεπάρκεια. Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ηπατίτιδα και ίκτερος. Σε υπερβολική δόση η παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική νέκρωση και ηπατική βλάβη.</p>
<p>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</p>	<p>Συχνές: Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης της χωρίς κηλίδας), κνησμός. Πολύ Σπάνιες: Αλωπεκία. Υπερίδρωση, πορφύρα και φωτοευαισθησία. Απολεπιστική δερματοπάθεια. Κυψελιδικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, σοβαρές δερματικές λοιμώξεις και επιπλοκές μαλακών ιστών μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της λoίμωξης από ανεμοβλογιά. Μη γνωστές: Αντιδράσεις φαρμάκων με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS). Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP).</p>
<p>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</p>	<p>Όχι συχνές: Κατακράτηση ούρων. Σπάνιες: Βλάβη ιστού νεφρών (θηλωδής νέκρωση), ιδιαίτερα σε μακροχρόνια θεραπεία. Πολύ Σπάνιες: Νεφροτοξικότητα σε διάφορες μορφές, συμπεριλαμβανομένης διάμεσης νεφρίτιδας, νεφρωσικού συνδρόμου και οξείας και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Ανεπιθύμητες νεφρικές ενέργειες παρατηρούνται συχνότερα μετά από υπερδοσολογία, μετά από χρόνια κατάχρηση (συντά με πολλαπλά αναλγητικά) ή σε συνδυασμό με σχετιζόμενη με παρακεταμόλη ηπατοτοξικότητα. Η οξεία σωληναριακή νέκρωση εμφανίζεται συνήθως σε συνδυασμό με ηπατική ανεπάρκεια, αλλά παρατηρήθηκε ως απομονωμένο εύρημα σε σπάνιες περιπτώσεις. Μία πιθανή αύξηση του κινδύνου καρκίνου νεφρικών κυττάρων έχει συσχετιστεί επίσης με χρόνια χρήση παρακεταμόλης. Μια μελέτη ελέγχου περιπτώσεων των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου έδειξε ότι η μακροχρόνια κατανάλωση παρακεταμόλης μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο νεφροπάθειας τελικού σταδίου, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερα από 1000 mg ημερησίως.</p>
<p>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</p>	<p>Πολύ σπάνιες: Κόπωση και αίσθημα κακουχίας.</p>
<p>Παρακλινικές εξετάσεις</p>	<p>Συχνές: Αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση και μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας με παρακεταμόλη. Η κρεατινίνη αίματος αυξήθηκε και η ουρία αίματος αυξήθηκε. Όχι συχνές: αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη κρεατίνη φωσφοκινάση αίματος, μείωση της αιμοσφαιρίνης και αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Σπάνιες: αυξημένες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στο αίμα.</p>

Κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η χρήση ιβουπροφαίνης, ιδιαίτερα σε υψηλή δόση (2400 mg / ημέρα), μπορεί να σχετίζεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπρέπει 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: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Παρακαταμόλη:

Μπορεί να εμφανισθεί ηπατική βλάβη και ακόμη και ανεπάρκεια μετά από υπερδοσολογία με παρακαταμόλη. Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας της παρακαταμόλης τις πρώτες 24 ώρες είναι ωχρότητα, ναυτία, έμετος, ανορεξία και κοιλιακό άλγος. Η βλάβη του ήπατος μπορεί να γίνει εμφανής 12 έως 48 ώρες μετά την κατάποση. Μπορεί να εμφανιστούν ανωμαλίες του μεταβολισμού της γλυκόζης και μεταβολική οξέωση. Σε σοβαρή δηλητηρίαση, η ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να προχωρήσει σε εγκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια με οξεία σωληνιακή νέκρωση μπορεί να αναπτυχθεί απουσία σοβαρής ηπατικής βλάβης. Έχουν αναφερθεί καρδιακές αρρυθμίες. Μπορεί να προκληθεί βλάβη στο ήπαρ σε ενήλικες που έχουν πάρει 10 g ή και περισσότερη παρακαταμόλη, λόγω υπερβολικών ποσοτήτων τοξικού μεταβολίτη.

Ιβουπροφαίνη

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ναυτία, κοιλιακό άλγος και έμετο, ζάλη, σπασμούς και σπάνια, απώλεια συνείδησης. Κλινικά χαρακτηριστικά υπερδοσολογίας με ιβουπροφαίνη, που μπορεί να προκύψουν, είναι κατάσπαση του κεντρικού νευρικού συστήματος και του αναπνευστικού συστήματος.

Σε σοβαρές δηλητηριάσεις μπορεί να εμφανιστεί μεταβολική οξέωση.

Θεραπευτική αγωγή

Παρακαταμόλη:

Η έγκαιρη θεραπεία είναι απαραίτητη για τη διαχείριση της υπερδοσολογίας με παρακαταμόλη, ακόμη και όταν δεν υπάρχουν προφανή συμπτώματα, εξαιτίας των κινδύνων ηπατικής βλάβης, η οποία παρουσιάζεται μετά από μερικές ώρες ή με καθυστέρηση ημερών. Η ιατρική θεραπεία συνιστάται χωρίς καθυστέρηση σε οποιοδήποτε ασθενή που

έχει πάρει 7,5 g ή περισσότερο παρακαταμόλη στις προηγούμενες 4 ώρες. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πλήση στομάχου. Πρέπει να θεσπιστεί το συντομότερο δυνατόν ειδική θεραπεία για την αντιστροφή της ηπατικής βλάβης με ένα αντιδοτο όπως η ακετυλοκυστεΐνη (ενδοφλέβια) ή η μεθειονίνη (από το στόμα).

Η ακετυλοκυστεΐνη είναι πιο αποτελεσματική όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 ωρών μετά την κατάποση της υπερδοσολογίας και το αποτέλεσμα ελαττώνεται προοδευτικά μεταξύ 8 και 16 ωρών. Πιστεύεται ότι η έναρξη της θεραπείας για περισσότερες από 15 ώρες μετά από υπερδοσολογία δεν ήταν καθόλου ωφέλιμη και πιθανόν να επιδεινώσει τον κίνδυνο ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι η καθυστερημένη χορήγηση είναι ασφαλής και οι μελέτες ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία μέχρι 36 ώρες μετά την κατάποση υποδηλώνουν ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα μπορούν να ληφθούν μετά από 15 ώρες. Επιπλέον, η χορήγηση ενδοφλέβιας ακετυλοκυστεΐνης σε ασθενείς που έχουν ήδη αναπτύξει ανεπάρκεια ηπατικής ανεπάρκειας έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα.

Μία αρχική δόση 150 mg / kg ακετυλοκυστεΐνης σε 200 mL. 5% γλυκόζης χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα 15 λεπτών, ακολουθούμενη από ενδοφλέβια έγχυση 50 mg / kg σε 500 mL 5% γλυκόζης σε 4 ώρες και στη συνέχεια 100 mg / kg σε 1 λίτρο 5% γλυκόζης για 16 ώρες. Ο όγκος των ενδοφλεβίων υγρών θα πρέπει να τροποποιείται για τα παιδιά. Η μεθειονίνη χορηγείται από του στόματος ως 2,5 g κάθε 4 ώρες μέχρι τα 10 g. Η θεραπεία με μεθειονίνη πρέπει να ξεκινήσει εντός 10 ωρών μετά την κατάποση της παρακαταμόλης, διαφορετικά θα είναι αναποτελεσματική και μπορεί να επιδεινώσει τη βλάβη του ήπατος. Ενδείξεις για σοβαρά συμπτώματα μπορεί να μην γίνουν εμφανή έως 4 ή 5 ημέρες μετά από την υπερδοσολογία και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για παρατεταμένο χρονικό διάστημα.

Ιβουπροφαίνη:

Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική και να περιλαμβάνει τη διατήρηση ενός ανοιχτού αεραγωγού και την παρακολούθηση των καρδιακών και ζωτικών σημείων μέχρι να σταθεροποιηθεί. Η γαστρική πλήση συνιστάται μόνο εντός 60 λεπτών από την κατάποση μιας δόσης που απειλεί τη ζωή. Επειδή το φάρμακο είναι όξινο και εκκρίνεται στα ούρα, είναι θεωρητικά ευεργετικό να χορηγούνται αλκάλια και να προκαλείται διούρηση. Εκτός από τα υποστηρικτικά μέτρα, η χρήση από του στόματος ενεργού άνθρακα μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της απορρόφησης και της επαναπορρόφησης των δισκίων ιβουπροφαίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: N02BE51 - Νευρικό σύστημα, αναλγητικά.

Άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά. Ανιλίδες, παρακεταμόλη, συνδυασμοί εξαιρουμένων ψυχοληπτικών.

Μηχανισμός δράσης

Αν και η ακριβής θέση και ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της παρακεταμόλης δεν είναι σαφώς καθορισμένοι, φαίνεται ότι προκαλεί αναλγησία με την αύξηση του ορίου του πόνου. Ο ενδοχόμενος μηχανισμός μπορεί να περιλαμβάνει την αναστολή της οδού μονοξειδίου του αζώτου που προκαλείται από μια ποικιλία υποδοχών νευροδιαβιβαστών που περιλαμβάνουν Ν-μεθυλο- $\dot{\nu}$ -ασπαρτικό και την ουσία Ρ.

Η ιβουπροφαίνη είναι παράγωγο προπιονικού οξέος με αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δράση. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα του φαρμάκου ως ΜΣΑΦ προκύπτουν από την ανασταλτική επίδρασή του στο ένζυμο κυκλοοξυγενάση, οδηγώντας σε μείωση της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

Τα πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει ανταγωνιστικά την επίδραση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Ορισμένες φαρμακοδυναμικές μελέτες δείχνουν ότι όταν ελήφθησαν εφάπαξ δόσεις ιβουπροφαίνης 400 mg μέσα σε 8 ώρες πριν ή εντός 30 λεπτών μετά τη χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος άμεσης απελευθέρωσης (81 mg), παρατηρήθηκε μειωμένη επίδραση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στον σχηματισμό θρομβοξάνης ή συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Παρόλο που υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με την παρεμβολή αυτών των δεδομένων στην κλινική κατάσταση, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα ότι η τακτική, μακροχρόνια χρήση της ιβουπροφαίνης μπορεί να μειώσει την καρδιοπροστατευτική επίδραση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Δεν θεωρείται πιθανή καμία κλινικά σημαντική επίδραση για περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Κλινικές δοκιμές

Διεξήχθησαν τυχαιοποιημένες διπλά-τυφλές μελέτες με συνδυασμό χρησιμοποιώντας μοντέλα αναλγησίας του μετεγχειρητικού οδοντικού πόνου. Οι μελέτες έδειξαν ότι:

- Κατά τη διάρκεια των 48 ωρών, το προϊόν αυτό (Maxigesic® = Paracetamol/Ibuprofen 500 mg / 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) είχε ταχύτερη έναρξη από οποιοδήποτε από τα δύο ενεργά συστατικά του και παρείχε ανώτερη αναλγησία από την ίδια ημερήσια δόση παρακεταμόλης ($p = 0.007$ σε ηρεμία, $p = 0.006$ σε δραστηριότητα) και ιβουπροφαίνης ($p = 0.003$ σε ηρεμία, $p = 0.007$ σε δραστηριότητα)
- Και οι τρεις δόσεις που αξιολογήθηκαν (μισό δισκίο ή ένα δισκίο ή δύο δισκία) ήταν αποτελεσματικές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0.004$ - 0.002) και η υψηλότερη δόση [δύο δισκία] είχε το μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης (50%), χαμηλότερες μέγιστες βαθμολογίες πόνου VAS, μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης και το χαμηλότερο

ποσοστό ασθενών που χρειάζονται φάρμακα διάσωσης. Όλα αυτά τα μέτρα ήταν σημαντικά διαφορετικά από το εικονικό φάρμακο ($p < 0,05$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Τόσο η παρακεταμόλη όσο και η ιβουπροφαίνη, απορροφούνται εύκολα από την γαστρεντερική οδό με μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να συμβαίνει περίπου 10 έως 60 λεπτά μετά την από του στόματος χορήγηση.

Ο ρυθμός και η απορρόφηση τόσο της παρακεταμόλης όσο και της ιβουπροφαίνης από το προϊόν συνδυασμού καθυστερεί ελαφρά μετά τη χορήγηση φαγητού.

Κατανόμη

Όπως και για κάθε προϊόν που περιέχει παρακεταμόλη, αυτό κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς του σώματος.

Η ιβουπροφαίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό (90-99%) στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ και εκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως ανενεργά συζεύγματα γλυκουρονιδίου και θεικού άλατος. Λιγότερο από το 5% απεκρίνεται αμετάβλητο. Οι μεταβολίτες της παρακεταμόλης περιλαμβάνουν ένα δευτερεύον υδροξύλιωμένο ενδιάμεσο που έχει ηπατοτοξική δραστηριότητα. Αυτό το δραστικό ενδιάμεσο προϊόν αποσυντίθεται με σύζευξη με γλουταθειόνη, ωστόσο, μπορεί να συσσωρευτεί μετά από υπερδοσολογία παρακεταμόλης και αν αφαιρεθεί χωρίς θεραπευτικά μέτρα να προκαλέσει σοβαρή και ακόμη και μη αναστρέψιμη ηπατική βλάβη.

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται διαφορετικά από τα πρώτα βρέφη, τα νεογνίδια και τα μικρά παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες, ενώ το συζυγές θειικό άλας είναι το πλέον κυρίαρχο.

Η ιβουπροφαίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα σε ανενεργές ενώσεις στο ήπαρ, κυρίως με γλυκουρονίδωση.

Οι μεταβολικές οδοί της παρακεταμόλης και της ιβουπροφαίνης είναι διακριτές και δεν πρέπει να υπάρχουν αλληλεπιδράσεις φαρμάκων όπου ο μεταβολισμός του ενός επηρεάζει τον μεταβολισμό του άλλου. Μια επίσημη μελέτη που χρησιμοποιούσε ανθρώπινα ηπατικά ένζυμα για να διερευνήσει μια τέτοια πιθανότητα απέτυχε να βρει οποιαδήποτε πιθανή αλληλεπίδραση φαρμάκου στις μεταβολικές οδούς.

Σε άλλη μελέτη, η επίδραση της ιβουπροφαίνης στον οξειδωτικό μεταβολισμό της παρακεταμόλης αξιολογήθηκε σε υγιείς εθελοντές υπό συνθήκες απεργείας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ιβουπροφαίνη δεν αλλοίωσε την ποσότητα παρακεταμόλης που υποβλήθηκε σε οξειδωτικό μεταβολισμό, καθώς η ποσότητα παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της (γλουταθειόνη, μερκαπτοουρίνη, κυστεΐνη, γλυκουρονίδη και θειικά παρακεταμόλη) ήταν παρόμοιες όταν χορηγήθηκαν μόνες τους, όπως παρακεταμόλη, ή με

την ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης (ως σταθερού συνδυασμού, που αναφέρεται ως Maxigesic®). Η μελέτη αυτή ξεκαθαρίζει τυχόν πρόσθετους ηπατικούς κινδύνους από τον ηπατοτοξικό μεταβολίτη, NAPQI, από την παρακαταμόλη, εάν χορηγηθεί με ιβουπροφαίνη.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής εξάλειψης παρακαταμόλης κυμαίνειται από περίπου 1 έως 3 ώρες.

Τόσο οι αδρανείς μεταβολίτες όσο και μια μικρή ποσότητα αμετάβλητης ιβουπροφαίνης απεκκρίνονται ταχέως και πλήρως από το νεφρό, με το 95% της χορηγούμενης δόσης να αποβάλλεται στα ούρα εντός τεσσάρων ωρών από την κατάσταση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής εξάλειψης της ιβουπροφαίνης είναι περίπου 2 ώρες.

Φαρμακοκινητική σχέση

Μια ειδική μελέτη για τη διερεύνηση των πιθανών επιδράσεων της παρακαταμόλης στην κάθαρση πλάσματος της ιβουπροφαίνης και αντίστροφα δεν κατέδειξε τυχόν αλληλεπιδράσεις φαρμάκων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ιβουπροφαίνη

Η υποχρόνια και η χρόνια τοξικότητα της ιβουπροφαίνης σε πειράματα σε ζώα παρατηρήθηκε κυρίως ως αλλοιώσεις και εξελκώσεις στην γαστρεντερική οδό. Οι μελέτες in vitro και in vivo δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές ενδείξεις μεταλλαξιογόνου τάσης της ιβουπροφαίνης. Σε μελέτες σε αρουραίους και ποντίκια δεν βρέθηκαν ενδείξεις καρκινογόνων επιδράσεων της ιβουπροφαίνης. Η ιβουπροφαίνη οδήγησε στην αναστολή της ωορρηξίας σε κουνέλια καθώς και στη διαταραχή της εμφύτευσης σε διάφορα είδη ζώων (κουνέλι, αρουραίος, ποντίκι). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ιβουπροφαίνη διαπερνά τον πλακούντα. Σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δυσμορφιών (ελαττώματα κοιλιακού διαφράγματος).

Παρακαταμόλη

Η παρακαταμόλη σε ηπατοτοξικές δόσεις έδειξε γενotoξικό και καρκινογόνο δυναμικό (όγκοι του ήπατος και της ουροδόχου κύστης) σε ποντίκια και αρουραίους. Ωστόσο, θεωρείται ότι αυτή η γενotoξική και καρκινογόνος δράση σχετίζεται με αλλαγές στον μεταβολισμό της παρακαταμόλης όταν είναι σε υψηλές δόσεις / συγκεντρώσεις και δεν αντιπροσωπεύει κίνδυνο για την κλινική χρήση. Δεν υπάρχουν συμβατικές μελέτες για την αξιολόγηση της τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με τη χρήση των ισχυρότερων αποδεκτών προτύπων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος έκδοχων

Πυρήνας δισκίου:

Άμυλο αραβοσίτου
Προελατινωποιημένο άμυλο αραβοσίτου
Κυταρίνη μικροκρυσταλλική
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό
Τάλκης

Επιτάλιψη δισκίου:

Opadry λευκό OY-LS-58900 που περιέχει:

- Υπρομελλόζη (E464)
- Λακτόζη μονοϋδρική
- Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
- Πολυαιθυλενογλυκόλη / PEG-4000
- Κιτρικό νάτριο (E331)

Τάλκης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζονται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασιακές για την φύλαξη του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης για να προστατευτεί από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά συσκευασίας

Κάθε συσκευασία περιέχει 8, 10, 16, 20, 24, 30 και 32 επικαλυμμένα με λεπτό μένιο δισκία, συσκευασμένα σε κυψέλες PVC / αλουμίνιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή απόβλητο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN A.E. Φαρμακευτική Βιομηχανία
Λεωφ. Μαραθώνος 95, 19009 Πικέριμ Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

65/13-01-2021

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03-07-2019

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

7-7-2021

Διατίθεται χωρίς ιατρική συνταγή

E.L.T 4,90€

Αναφέρετε κάθε εικοζήμερη/πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια απευθείας στον ΕΟΦ, σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών