

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Seractil 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Seractil 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Seractil 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg δεξιβουπροφαίνης.

Seractil 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg δεξιβουπροφαίνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Seractil 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό, στρογγυλό, χωρίς εγκοπή επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Seractil 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό, επίμηκες, με εγκοπή και στις δύο όψεις επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία για την ανακούφιση του άλγους και της φλεγμονής που σχετίζονται με την οστεοαρθρίτιδα.

Άμεση συμπτωματική θεραπεία του άλγους κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως (πρωτοπαθής δυσμηνόρροια).

Συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άλγους, όπως είναι το μυοσκελετικό άλγος ή το οδοντικό άλγος.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της διαταραχής και τα συμπτώματα του ασθενή.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας την κατώτατη αποτελεσματική δόση για την πλέον μικρή διάρκεια θεραπείας που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

Η μέγιστη εφάπαξ δόση είναι 400 mg, η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1200 mg δεξιβουπροφαίνης.

Για εξατομικευμένη δοσολογία υπάρχουν διαθέσιμα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 300

και 400 mg δεξιβουπροφαίνης. Τα δισκία των 400 mg μπορούν να διαχωριστούν σε δύο ίσες δόσεις.

Οστεοαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 600 έως 900 mg δεξιβουπροφαίνης ημερησίως, διηρημένα μέχρι και σε τρεις εφάπαξ δόσεις, για παράδειγμα 400 mg δύο φορές την ημέρα ή 300 mg δύο έως τρεις φορές την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως και 1200 mg δεξιβουπροφαίνης ημερησίως σε ασθενείς με οξείες καταστάσεις ή σε έξαρση.

Δυσμηνόρροια

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 έως 900 mg δεξιβουπροφαίνης ημερησίως, διηρημένα μέχρι και σε τρεις εφάπαξ δόσεις, για παράδειγμα 400 mg δύο φορές την ημέρα ή 300 mg δύο έως τρεις φορές την ημέρα.

Ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άλγος

Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg δεξιβουπροφαίνης ημερησίως, διηρημένα μέχρι και σε τρεις εφάπαξ δόσεις.

Αν είναι σαφώς απαραίτητο σε ασθενείς με οξείες καταστάσεις άλγους (π.χ. σε χειρουργικές εξαγωγές οδόντων), η δόση μπορεί να αυξηθεί προσωρινά έως 1200 mg δεξιβουπροφαίνης ημερησίως.

Η διάρκεια θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6 ημέρες για όλες τις ενδείξεις, εκτός αν το συστήσει ο ιατρός.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δεξιβουπροφαίνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και έφηβους (<18 ετών): Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί και ως εκ τούτου δεν συνιστάται σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες τροποποιήσεις στη δοσολογία για τους ηλικιωμένους. Εντούτοις, πρέπει να εξετάζεται εξατομικευμένη μείωση και προσδιορισμός της δόσης λόγω της αυξημένης ευαισθησίας σε ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να αρχίζουν θεραπεία με μειωμένες δόσεις και να παρακολουθούνται στενά.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αρχική δόση πρέπει να είναι μειωμένη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς γεύμα (βλ. παράγραφο 5.2). Γενικά τα ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) λαμβάνονται κατά προτίμηση με τροφή προκειμένου να μειωθεί ο γαστρεντερικός ερεθισμός, ιδιαίτερα κατά τη χρόνια χρήση.

Ωστόσο, μία καθυστέρηση της δράσης σε μερικούς ασθενείς είναι αναμενόμενη όταν τα δισκία λαμβάνονται μαζί ή αμέσως μετά από ένα γεύμα.

4.3 Αντενδείξεις

Η δεξιβουπροφαίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς:

- με υπερευαισθησία στη δεξιβουπροφαίνη, σε κάποιο άλλο ΜΣΑΦ, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- στους οποίους ουσίες με παρόμοια δράση (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα ΜΣΑΦ) προκαλούν ασθματικές κρίσεις, βρογχόσπασμο, οξεία ρινίτιδα, ή δημιουργούν ρινικούς πολύποδες, κνίδωση ή αγγειονευρωτικό οίδημα.

- με ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή διάτρησης, σχετιζόμενης με προηγούμενη θεραπεία με ΜΣΑΦ.
- με ενεργό ή ιστορικό υποτροπιάζοντος πεπτικού γαστρεντερικού έλκους/αιμορραγίας (δύο ή περισσότερα σαφή επεισόδια αποδεδειγμένης εξέλκωσης ή αιμορραγίας).
- με αγγειακές εγκεφαλικές αιμορραγίες ή άλλες ενεργές αιμορραγίες.
- με ενεργό νόσο του Crohn ή ενεργό ελκώδη κολίτιδα.
- με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας IV κατά NYHA).
- με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min).
- με σοβαρή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας.
- από την αρχή του 6^{ου} μήνα της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6.).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας την κατώτατη αποτελεσματική δόση για την πλέον μικρή διάρκεια θεραπείας που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2 και κινδύνους από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα παρακάτω).

Η χρήση της δεξιβουπροφαίνης συγχρόνως με ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της 2-κυκλοοξυγονάσης, πρέπει να αποφεύγεται.

Κίνδυνοι από το γαστρεντερικό σύστημα

Οι ηλικιωμένοι έχουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από τα ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα γαστρεντερική αιμορραγία και διάτρηση, τα οποία μπορεί να αποβούν μοιραία (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερική αιμορραγία, έλκη και διάτρηση, που μπορεί να αποβούν μοιραία, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβάντων.

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας, έλκους ή διάτρησης είναι μεγαλύτερος με αυξανόμενες δόσεις ΜΣΑΦ, σε ασθενείς με ιστορικό ελκών, ιδιαίτερα επιτεπλεγμένων με αιμορραγία ή διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.3), αλκοολισμό και σε ηλικιωμένους. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με τη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση. Πρέπει να εξετάζεται για αυτούς τους ασθενείς συνδυασμένη θεραπεία με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων), καθώς επίσης και για τους ασθενείς που απαιτείται συγχρόνως χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων φαρμάκων που πιθανώς αυξάνουν τον γαστρεντερικό κίνδυνο (βλ. κατωτέρω και παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι, πρέπει να αναφέρουν όλα τα κοιλιακά συμπτώματα (κυρίως αιμορραγίες από το γαστρεντερικό), ιδιαίτερα κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως φάρμακα τα οποία μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο έλκους ή αιμορραγίας, όπως τα από του στόματος κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν παρουσιασθούν αιμορραγία από το γαστρεντερικό ή εξέλκωση σε ασθενείς που λαμβάνουν Seractil, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικών ασθενειών (ελκώδους κολίτιδας, νόσου του Crohn), καθώς η κατάστασή τους μπορεί να επιδεινωθεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπερευαισθησία

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών

/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, μπορεί επίσης να παρουσιασθούν χωρίς προηγούμενη έκθεση στο φάρμακο.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από, ή με προηγούμενο ιστορικό, βρογχικού άσθματος, καθώς τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν βρογχόσπασμο σε τέτοιους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις

Απαιτείται σωστή παρακολούθηση και η παροχή συμβουλών σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή με ήπια έως μέτρια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οιδήματα σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η χρήση της ιβουπροφαίνης, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις (2400 mg/ημέρα), μπορεί να σχετίζεται με μία μικρή αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση θρομβωτικών αρτηριακών συμβάντων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Συνολικά, οι επιδημιολογικές μελέτες δεν υποδηλώνουν ότι η χαμηλή δόση ιβουπροφαίνης (π.χ. ≤ 1200 mg ημερησίως) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για θρομβωτικά αρτηριακά συμβάματα. Αν και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο αρτηριακών θρομβώσεων με τη δεξιβουπροφαίνη, είναι λογικό να υποτεθεί ότι ο κίνδυνος με υψηλή δόση δεξιβουπροφαίνης (1200 mg/ημέρα) θα είναι παρόμοιος με εκείνον που σχετίζεται με την υψηλή δόση της ιβουπροφαίνης (2400 mg/ημέρα).

Ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-III), εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο, και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με δεξιβουπροφαίνη μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση του θέματος και οι υψηλές δόσεις (1200 mg/ημέρα) πρέπει να αποφεύγονται.

Προσεκτική εκτίμηση πρέπει επίσης να γίνεται πριν την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας ασθενών με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα), ιδιαίτερα όταν απαιτούνται υψηλές δόσεις δεξιβουπροφαίνης (1200 mg/ημέρα).

Νεφρικές και ηπατικές επιδράσεις

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από ηπατική και νεφρική πάθηση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος κατακράτησης υγρών, οιδήματος και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Αν χορηγηθεί σε αυτούς τους ασθενείς, η δόση της δεξιβουπροφαίνης πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και να παρακολουθείται τακτικά η νεφρική λειτουργία.

Όπως άλλα ΜΣΑΦ, η δεξιβουπροφαίνη μπορεί να συσχετισθεί με ανεπιθύμητες δράσεις από το νεφρικό σύστημα, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε σπειραματονεφρίτιδα, διάμεσο νεφρίτιδα, νεκρωτική θηλίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο και οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).

Όπως όλα τα ΜΣΑΦ, η δεξιβουπροφαίνη μπορεί να αυξήσει την ουρία στο πλάσμα και την κρεατινίνη.

Όπως άλλα ΜΣΑΦ, η δεξιβουπροφαίνη μπορεί να προκαλέσει παροδικές μικρές αυξήσεις σε μερικές ηπατικές παραμέτρους, καθώς επίσης σημαντικές αυξήσεις των SGOT και SGPT. Σε περίπτωση σχετικών αυξήσεων αυτών των παραμέτρων, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.3).

Γενικά η συνήθης χρήση αναλγητικών, ιδιαίτερα ο συνδυασμός διαφορετικών αναλγητικών ουσιών, μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική βλάβη με κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας (νεφροπάθεια από αναλγητικά). Συνεπώς συνδυασμοί με ιβουπροφαίνη ή άλλα ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένων προϊόντων ΜΗΣΥΦΑ και εκλεκτικών αναστολέων COX-2) πρέπει να αποφεύγονται.

Αντιδράσεις του δέρματος

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σχετιζόμενες με τη χρήση των ΜΣΑΦ σοβαρές δερματικές

αντιδράσεις, μερικές από τις οποίες μπορεί να αποβούν μοιραίες, συμπεριλαμβανομένης της αποφολιδωτικής δερματίτιδας, του συνδρόμου Steven-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων στην αρχή της θεραπευτικής αγωγής, στην πλειονότητα των περιπτώσεων η έναρξη της αντίδρασης εμφανίζεται εντός του πρώτου μήνα θεραπείας. Η δεξιβουπροφαίνη πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή με οποιοδήποτε άλλο σημείο υπερευαισθησίας.

Πηκτικότητα

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ η δεξιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει αναστρέψιμα τη συσσώρευση και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και να παρατείνει τον χρόνο αιμορραγίας. Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση και άλλες διαταραχές πήκτικότητας και όταν η δεξιβουπροφαίνη χορηγείται ταυτόχρονα με από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεδομένα από προκλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων με χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέως μπορεί να μειωθεί εάν χορηγούνται ταυτόχρονα ΜΣΑΦ όπως η δεξιβουπροφαίνη. Αυτή η αλληλεπίδραση θα μπορούσε να μειώσει την καρδιαγγειακή προστατευτική δράση. Ως εκ τούτου, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή εάν ενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος και εάν η διάρκεια της θεραπείας υπερβαίνει τη βραχυχρόνια χρήση (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Πρόσθετες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τη χρήση

Εάν λαμβάνεται για καταστάσεις οξέος άλγους όπου απαιτείται ταχεία ανακούφιση του άλγους, μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν καθυστερημένη έναρξη της δράσης λόγω του χρόνου που απαιτείται για να επιτευχθούν τα μέγιστα επίπεδα στο αίμα και της παράτασής του μετά από πρόσληψη τροφής (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με δεξιβουπροφαίνη πρέπει να παρακολουθούνται ως προληπτικό μέτρο (νεφρική, ηπατική λειτουργία και αιματολογική λειτουργία/αιμοδιαγράμματα).

Η δεξιβουπροφαίνη πρέπει να χορηγείται μόνο με προσοχή σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και μεικτή νόσο του συνδετικού ιστού, διότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν προδιάθεση σε επαγόμενες από τα ΜΣΑΦ νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες και ανεπιθύμητες ενέργειες του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης της άσηπτης μηνιγγίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να καλύψουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων.

Κατ' εξαίρεση, η ανεμοβλογιά μπορεί να αποτελέσει την αρχή σοβαρών λοιμωδών επιπλοκών του δέρματος και των μαλακών μορίων. Μέχρι σήμερα, η συμβολή των ΜΣΑΦ στην επιδείνωση αυτών των λοιμώξεων δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, συνιστάται να αποφεύγεται η χρήση της δεξιβουπροφαίνης σε περίπτωση ανεμοβλογιάς.

Κατά τη μακροχρόνια, με υψηλές δόσεις, εκτός ενδείξεων θεραπεία με αναλγητικά, μπορεί να εμφανιστούν κεφαλαλγίες, οι οποίες δεν πρέπει να θεραπεύονται με υψηλότερες δόσεις του φαρμακευτικού προϊόντος.

Φάρμακα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση της κυκλοοξυγενάσης/προσταγλανδίνης μπορεί να επηρεάσουν αναστρέψιμα τη γονιμότητα και δεν συνιστώνται για γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που παρουσιάζουν δυσκολία στο να συλλάβουν ή που υποβάλλονται σε εξετάσεις στειρότητας, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της δεξιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι πληροφορίες που αναφέρονται σε αυτή την παράγραφο βασίζονται στην εμπειρία που έχει αποκτηθεί με άλλα ΜΣΑΦ. Γενικά, τα ΜΣΑΦ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν

χορηγούνται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για γαστρεντερική εξέλκωση ή γαστρεντερική αιμορραγία ή νεφρική βλάβη.

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση με:

Αντιπηκτικά: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να ενισχύσουν τη δράση των αντιπηκτικών, όπως η βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά την έναρξη της θεραπείας με δεξιβουπροφαίνη πρέπει να πραγματοποιούνται έλεγχοι της πήκτικότητας του αίματος (INR, χρόνος αιμορραγίας) και αν είναι απαραίτητο πρέπει να προσαρμοσθεί η δοσολογία του αντιπηκτικού.

Μεθοτρεξάτη χρησιμοποιούμενη σε δόσεις 15 mg/εβδομάδα ή περισσότερο: Αν συγχρηγηθούν ΜΣΑΦ και μεθοτρεξάτη μέσα σε 24 ώρες το ένα από το άλλο, τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν μέσω της μείωσης της νεφρικής της κάθαρσης, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την πιθανότητα τοξικότητας από μεθοτρεξάτη. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης η ταυτόχρονη χρήση της δεξιβουπροφαίνης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίθιο: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του λιθίου στο πλάσμα, με τη μείωση της νεφρικής του κάθαρσης. Ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Πρέπει να πραγματοποιείται συχνή παρακολούθηση του λιθίου, εάν ο συνδυασμός αποδεικνύεται απαραίτητος. Πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα μείωσης της δοσολογίας του λιθίου.

Άλλα ΜΣΑΦ και σαλικυλικά (ακετυλοσαλικυλικό οξύ ως αναλγητικό): Η ταυτόχρονη χρήση με άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της 2-κυκλοοξυγονάσης, πρέπει να αποφεύγεται, διότι η ταυτόχρονη χορήγηση διαφόρων ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικών εξελκώσεων και αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ως αντιαιμοπεταλιακή αγωγή): Η ταυτόχρονη χορήγηση δεξιβουπροφαίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν συνιστάται γενικά, εξαιτίας των ενδεχομένως αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστέλλει ανταγωνιστικά την επίδραση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Παρά το γεγονός ότι υπάρχει αβεβαιότητα όσον αφορά στην προβολή των εν λόγω δεδομένων στην κλινική πραγματικότητα, η πιθανότητα ότι η τακτική, μακροχρόνια χρήση της ιβουπροφαίνης μπορεί να μειώσει την καρδιοπροστατευτική δράση των χαμηλών δόσεων του ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κλινικά σχετική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή για την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1). Παρότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δεξιβουπροφαίνη, είναι λογικό να υποτεθεί ότι μια παρόμοια αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται μεταξύ της δεξιβουπροφαίνης (= S (+) - ιβουπροφαίνη), (που είναι το φαρμακολογικά δραστικό εναντιομερές της ιβουπροφαίνης) και των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Προφυλάξεις:

Αντιυπερτασικά: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των βήτα-αποκλειστών, πιθανώς λόγω της αναστολής σχηματισμού των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών.

Η ταυτόχρονη χρήση των ΜΣΑΦ και αναστολέων του ΜΕΑ ή ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας. Όταν δίδεται σε ηλικιωμένους και/ή αφυδατωμένους ασθενείς, τέτοιος συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια δρώντας απευθείας στη σπειραματική διήθηση. Συνιστάται προσεκτικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας.

Επιπλέον, χρόνια χορήγηση των ΜΣΑΦ μπορεί θεωρητικά να μειώσει την αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, όπως αναφέρεται με τους αναστολείς του ΜΕΑ. Ως εκ τούτου, απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται τέτοιος συνδυασμός και πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά η νεφρική λειτουργία στην αρχή της θεραπείας (και οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται ώστε να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών).

Κυκλοσπορίνη, tacrolimus, sirolimus και αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά: Ταυτόχρονη χορήγηση με ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας εξαιτίας της μειωμένης σύνθεσης προσταγλανδινών στους νεφρούς. Κατά τη θεραπεία με συνδυασμό αυτών πρέπει να παρακολουθείται στενά η νεφρική λειτουργία, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους.

Κορτικοστεροειδή: Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικών εξελκώσεων ή αιμορραγιών (βλ. παράγραφο 4.4).

Διγοξίνη: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της διγοξίνης στο πλάσμα και να αυξήσουν τον κίνδυνο τοξικού δακτυλιδισμού.

Μεθοτρεξάτη χρησιμοποιούμενη σε δόσεις χαμηλότερες των 15 mg/εβδομάδα: Η δεξιβουπροφαίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης. Αν χρησιμοποιηθεί δεξιβουπροφαίνη σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, τότε οι παράμετροι στο αίμα του ασθενή πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες εβδομάδες της συγχορήγησης. Απαιτείται αυξημένη παρακολούθηση με την εμφάνιση ακόμη και ήπιας βλάβης της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, και η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται, ώστε να προληφθεί κάθε μείωση της κάθαρσης της μεθοτρεξάτης.

Φαιντοΐνη: Μερικά ΜΣΑΦ μπορεί να εκτοπίσουν τη φαιντοΐνη από τις θέσεις σύνδεσης με τις πρωτεΐνες, οδηγώντας πιθανώς σε αύξηση των επιπέδων της φαιντοΐνης στο πλάσμα και σε τοξικότητα. Αν και τα κλινικά στοιχεία για την αλληλεπίδραση αυτή είναι περιορισμένα, συνιστάται η ρύθμιση της δοσολογίας της φαιντοΐνης βασισόμενη σε έλεγχο των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και/ή σε παρατηρούμενα σημεία τοξικότητας.

Φαιντοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και ριφαμπικίνη: Ταυτόχρονη χορήγηση παραγόντων που επάγουν τα CYP2C8 και CYP2C9 μπορεί να μειώσουν τη δράση της δεξιβουπροφαίνης.

Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs): Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Θιαζίδες, ουσίες που σχετίζονται με θιαζίδες, διουρητικά της αγκύλης και καλιοσυντηρητικά διουρητικά: Ταυτόχρονη χορήγηση ενός ΜΣΑΦ και ενός διουρητικού μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας ως επακόλουθο της μείωσης της νεφρικής αιματικής ροής.

Φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου στο πλάσμα: Τα ΜΣΑΦ έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου στο πλάσμα (όπως καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του MEA, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, ανοσοκατασταλτικά όπως κυκλοσπορίνη ή tacrolimus, τριμεθοπρίμη και ηπαρίνες) και τα επίπεδα του καλίου στον ορό πρέπει να ελέγχονται.

Θρομβολυτικά, τικλοπιδίνη και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες: Η δεξιβουπροφαίνη αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων μέσω της αναστολής της αιμοπεταλιακής κυκλοοξυγενάσης. Ως εκ τούτου, απαιτείται προσοχή όταν η δεξιβουπροφαίνη συνδυάζεται με θρομβολυτικά, τικλοπιδίνη και άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, εξαιτίας του κινδύνου αυξημένης αντιαιμοπεταλιακής δράσης.

Από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα: Η ταυτόχρονη χρήση ενός ΜΣΑΦ και σουλφονουρίας μπορεί να προκαλέσει διακυμάνσεις στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κατάλληλη παρακολούθηση.

Ζιδοβουδίνη (Αζιδοθυμιδίνη): Έχει αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ και ζιδοβουδίνης αυξάνει τον κίνδυνο αίμαθρου και αιματώματος σε ασθενείς με αιμοφιλία.

Πεμετρεξίδη: Υψηλές δόσεις ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της πεμετρεξίδης. Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ σε υψηλές δόσεις πρέπει να αποφεύγεται δύο ημέρες πριν και δύο ημέρες μετά τη χορήγηση πεμετρεξίδης.

Αλκοόλ: Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια θεραπείας με ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες στο γαστρεντερικό σύστημα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει ανεπιθύμητα την κύηση και/ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής, καρδιακής δυσπλασίας και γαστροσχιστίας ύστερα από χρήση ενός αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών στην αρχή της κύησης. Ο απόλυτος κίνδυνος για καρδιαγγειακές δυσπλασίες αυξήθηκε από λιγότερο από 1%, έως και περίπου 1,5%. Πιστεύεται ότι ο κίνδυνος αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας.

Η χορήγηση ενός αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών σε ζώα είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη απώλεια προ και μετά την εμφύτευση και εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπροσθέτως, αυξημένα περιστατικά δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών, έχουν αναφερθεί σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε αναστολέας της σύνθεσης των προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της οργανογενετικής περιόδου (βλ. παράγραφο 5.3).

Κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης τα ΜΣΑΦ δεν πρέπει να δίδονται, εκτός εάν είναι εντελώς απαραίτητο. Εάν τα ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης, η δόση πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατό χαμηλότερη και η διάρκεια της θεραπείας όσο το δυνατό μικρότερη.

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

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση),
- νεφρική δυσλειτουργία, που μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγουδράμνιο, και μπορεί να εκθέσουν μητέρα και νεογνό, στο τέλος της κύησης, σε:
 - o δυνητική παράταση του χρόνου αιμορραγίας, μια αντισυσσωρευτική δράση που μπορεί να παρουσιαστεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές δοσολογίες,
 - o αναστολή των συστολών της μήτρας έχοντας ως αποτέλεσμα καθυστέρηση ή παράταση του τοκετού.

Ως εκ τούτου, από την έναρξη του 6^{ου} μήνα της κύησης η δεξιβουπροφαίνη αντενδείκνυται.

Θηλασμός

Η ιβουπροφαίνη απεκκρίνεται ελάχιστα στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός είναι εφικτός με δεξιβουπροφαίνη εάν η δόση είναι χαμηλή και η περίοδος της θεραπείας μικρή.

Γονιμότητα

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να επηρεάσουν αναστρέψιμα τη γονιμότητα και δεν συνιστώνται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (βλ. παράγραφο 4.4).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεξιβουπροφαίνη η ικανότητα αντίδρασης του ασθενή μπορεί να είναι μειωμένη όταν ζάλη, κόπωση, υπνηλία, ίλιγγος ή οπτικές διαταραχές εμφανίζονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις που απαιτείται αυξημένη εγρήγορση π.χ. κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων. Σε εφάπαξ ή βραχυχρόνια χρήση της δεξιβουπροφαίνης δεν είναι απαραίτητες ειδικές προφυλάξεις.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η κλινική εμπειρία έδειξε ότι ο κίνδυνος για επαγόμενες από τη δεξιβουπροφαίνη ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συγκρίσιμος με αυτόν της ρακεμικής ιβουπροφαίνης. Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσεως. Μπορεί να παρουσιασθούν πεπτικά έλκη, διάτρηση ή γαστρεντερική αιμορραγία, μερικές φορές μοιραία, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνδετικές (bridging) κλινικές και άλλες μελέτες με διάρκεια περίπου 2 εβδομάδες έδειξαν συχνότητα περίπου 8 έως 20% των ασθενών με κυρίως ήπια γαστρεντερικά συμβάντα και πολύ χαμηλότερη συχνότητα σε πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου, δηλαδή κατά τη διάρκεια βραχυχρόνιας χρήσης ή εάν χρησιμοποιηθεί περιστασιακά.

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	$\leq 1/10.000$
Μη γνωστής συχνότητας	δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία

Δοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ σπάνιες: Λοίμωξη που σχετίζεται με φλεγμονή μπορεί να επιδεινωθεί (νεκρωτική περιτονίτιδα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Ο χρόνος ροής αίματος μπορεί να παραταθεί.

Σπάνιες: Περιστατικά αιματολογικών διαταραχών που περιλαμβάνουν θρομβοπενία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, πανκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία ή αιμολυτική αναιμία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: Πορφύρα (συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής πορφύρας), αγγειοοίδημα.

Σπάνιες: Αναφυλακτική αντίδραση.

Πολύ σπάνιες: Αντιδράσεις γενικευμένης υπερευαισθησίας, περιλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως πυρετός με εξάνθημα, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος, συμπτώματα ηπατικής βλάβης ακόμη και άσηπτη μηνιγγίτιδα. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων που αναφέρθηκε άσηπτη μηνιγγίτιδα με τη χορήγηση ιβουπροφαίνης κάποια μορφή υποβόσκουσας αυτοάνοσης πάθησης (όπως συστηματικός ερυθματώδης λύκος ή άλλες παθήσεις του κολλαγόνου) ήταν παρούσα ως παράγοντας κινδύνου. Σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης γενικευμένης υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανισθούν οίδημα του προσώπου, της γλώσσας και του λάρυγγα, βρογχόσπασμος, άσθμα, ταχυκαρδία, υπόταση και καταπληξία.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: Άγχος.

Σπάνιες: Ψυχωτική αντίδραση, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος.

Όχι συχνές: Αϋπνία, ανησυχία.

Σπάνιες: Αποπροσανατολισμός, σύγχυση, διέγερση.

Πολύ σπάνιες: Άσηπτη μηνιγγίτιδα (βλ. διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος).

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: Οπτικές διαταραχές.

Σπάνιες: Αναστρέψιμη τοξική αμβλυωπία.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Όχι συχνές: Εμβοές

Σπάνιες: Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας.

Καρδιακές διαταραχές και αγγειακές διαταραχές

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

Κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η χρήση ιβουπροφαίνης, ιδιαίτερα σε υψηλή δόση (2400 mg/ημέρα) μπορεί να σχετίζεται με μικρή αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση θρομβωτικών αρτηριακών συμβαμάτων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο) (βλ. παράγραφο 4.4). Αν και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο αρτηριακών θρομβώσεων με τη δεξιβουπροφαίνη, είναι λογικό να υποθεθεί ότι ο κίνδυνος με υψηλή δόση δεξιβουπροφαίνης (1200 mg/ημέρα) θα είναι παρόμοιος με εκείνον που σχετίζεται με την υψηλή δόση της ιβουπροφαίνης (2400 mg/ημέρα).

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνές: Δυσπεψία, κοιλιακό άλγος.

Συχνές: Διάρροια, ναυτία, έμετος.

Όχι συχνές: Γαστρεντερικά έλκη και αιμορραγία, γαστρίτιδα, εξελκωτική στοματίτιδα, μέλαινα.

Σπάνιες: Γαστρεντερική διάτρηση, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, οισοφαγίτιδα, οισοφαγικές στενώσεις, έξαρση συμπτωμάτων εκκολοματώσεως, μη ειδική αιμορραγική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα ή νόσος του Crohn.

Εάν προκύψει γαστρεντερική αιμορραγία, μπορεί να προκληθεί αναιμία και αιματέμεση.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Εξάνθημα.

Όχι συχνές: Κνίδωση, κνησμός.

Πολύ σπάνιες: Πολύμορφο ερύθημα, επιδερμική νεκρόλυση, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αλωπεκία, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, πομφολυγώδεις αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, οξεία τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), και αλλεργική αγγειίτιδα.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: Ρινίτιδα, βρογχόσπασμος.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ σπάνιες: Διάμεσος νεφρίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο ή νεφρική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ηπατίτιδα και ίκτερος.

Γενικές διαταραχές

Συχνές: Κόπωση.

Κατακράτηση υγρών, οι ασθενείς με υπέρταση ή νεφρική βλάβη φαίνεται να έχουν προδιάθεση.

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Η δεξιβουπροφαίνη έχει χαμηλή οξεία τοξικότητα και ασθενείς έχουν επιζήσει μετά από εφάπαξ

δόσεις υψηλές ως και 54 g ιβουπροφαίνης (ισοδύναμες περίπου των 27 g δεξιβουπροφαίνης). Οι περισσότερες υπερδοσολογίες ήταν ασυμπτωματικές. Υπάρχει ένας κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων σε δοσολογίες > 80 - 100 mg/kg ιβουπροφαίνης.

Τα συμπτώματα εκδηλώνονται συνήθως σε 4 ώρες. Τα ήπια συμπτώματα είναι περισσότερο συνηθισμένα και περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο, λήθαργο, υπνηλία, κεφαλαλγία, νυσταγμό, εμβοές και αταξία. Σπανίως, μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα περιλαμβάνουν γαστρεντερική αιμορραγία, υπόταση, υποθερμία, μεταβολική οξέωση, σπασμούς, νεφρική δυσλειτουργία, κώμα, στους ενήλικες, σύνδρομο αναπνευστικής δυσφορίας στους ενήλικες και παροδικά επεισόδια άπνοιας (σε πολύ μικρά παιδιά μετά από κατάποση μεγάλης ποσότητας).

Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική, και δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Ποσότητες που δεν αναμένεται να προκαλέσουν συμπτώματα (κάτω από 50 mg/kg δεξιβουπροφαίνης) μπορεί να αραιωθούν με νερό για να ελαχιστοποιηθεί η γαστρεντερική διαταραχή. Σε περίπτωση κατάποσης σημαντικής ποσότητας πρέπει να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας.

Η κένωση του στομάχου με πρόκληση εμέτου μπορεί να εξετασθεί μόνο αν η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί εντός 60 λεπτών μετά την κατάποση. Γαστρική πλύση δεν πρέπει να γίνεται, εκτός αν ο ασθενής έχει καταπιεί κάποια ποσότητα του φαρμάκου δυνητικά απειλητική για τη ζωή του και η διαδικασία μπορεί να γίνει εντός 60 λεπτών από την κατάποση. Προκλητή διούρηση, αιμοκάθαρση ή αιμοδιάχυση δεν είναι πιθανό να βοηθήσει, διότι η δεξιβουπροφαίνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Κωδικός ATC: M01AE14

Η δεξιβουπροφαίνη (= S(+)- ιβουπροφαίνη) είναι το φαρμακολογικώς δραστικό εναντιομερές της ιβουπροφαίνης, ενός μη εκλεκτικού ΜΣΑΦ. Ο μηχανισμός δράσης της θεωρείται ότι οφείλεται στην αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών. Στον άνθρωπο μειώνει τον πόνο, τη φλεγμονή και τον πυρετό και αναστέλλει αναστρέψιμα την προκαλούμενη από ADP και κολλαγόνο συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Συνδετικές (bridging) κλινικές μελέτες για να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα της ρακεμικής ιβουπροφαίνης και της δεξιβουπροφαίνης στην οστεοαρθρίτιδα με θεραπευτική περίοδο 15 ημερών, στη δυσμηνόρροια, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του άλγους και στο οδοντικό άλγος έδειξαν τη δεξιβουπροφαίνη τουλάχιστον μη κατώτερη της ρακεμικής ιβουπροφαίνης στη συνιστώμενη 1:2 αναλογική δοσολογία.

Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει ανταγωνιστικά τη δράση των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση αιμοπεταλίων όταν αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα. Κάποιες φαρμακοδυναμικές μελέτες επιδεικνύουν ότι όταν εφάπαξ δόσεις ιβουπροφαίνης 400 mg χορηγήθηκαν εντός 8 ωρών πριν ή 30 λεπτών μετά από δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (81 mg) άμεσης αποδέσμευσης, εμφανίστηκε μειωμένη δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στον σχηματισμό της θρομβοξάνης ή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Παρότι υπάρχουν αβεβαιότητες όσον αφορά στην προβολή των δεδομένων αυτών στην κλινική πραγματικότητα, η πιθανότητα ότι τακτική, μακροχρόνια χρήση της ιβουπροφαίνης μπορεί να μειώσει της καρδιοπροστατευτική δράση των χαμηλών δόσεων του ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κλινικά σχετική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή για την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1). Παρότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για δεξιβουπροφαίνη, είναι λογικό να υποτεθεί ότι μια παρόμοια αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται μεταξύ της δεξιβουπροφαίνης (= S (+) - ιβουπροφαίνη), (που είναι το φαρμακολογικά δραστικό εναντιομερές της ιβουπροφαίνης) και των χαμηλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση η δεξιβουπροφαίνη απορροφάται καλά κυρίως από το λεπτό έντερο.

Τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος επιτυγχάνονται περίπου 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση, παρόμοια με τα συμβατικά σκευάσματα ιβουπροφαίνης.

Εντούτοις, είναι διαθέσιμα σκευάσματα ιβουπροφαίνης όπου η απορρόφησή τους από το γαστρεντερικό σωλήνα είναι πιο ταχεία, οδηγώντας σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εντός μίας ώρας μετά τη χορήγηση (π.χ. ιβουπροφαίνη νατριούχος). Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν έχει τεκμηριωθεί άμεση συσχέτιση μεταξύ του «χρόνου επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα» και του «χρόνου έναρξης της κλινικής αποτελεσματικότητας», ούτε για την ιβουπροφαίνη ούτε για τη δεξιβουπροφαίνη. Επιπρόσθετα, τα δεδομένα για τον «χρόνο έναρξης της κλινικής αποτελεσματικότητας» για τα διάφορα σκευάσματα της ιβουπροφαίνης θεωρούνται αντιφατικά.

Κατανομή

Η δέσμευση της δεξιβουπροφαίνης με τις πρωτεΐνες είναι περίπου 99%.

Μεταβολισμός και απομάκρυνση

Μετά από μεταβολική μετατροπή στο ήπαρ (υδροξυλίωση, καρβοξυλίωση), οι φαρμακολογικώς αδρανείς μεταβολίτες απεκκρίνονται πλήρως, κυρίως από τους νεφρούς (90%), αλλά και στη χολή. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι 1,8 – 3,5 ώρες.

Λήψη τροφής

Η χορήγηση 400 mg δεξιβουπροφαίνης μαζί με ένα πλούσιο σε λιπαρά γεύμα καθυστερεί τον χρόνο επίτευξης των μέγιστων συγκεντρώσεων (από 2,1 ώρες μετά από συνθήκες νηστείας σε 2,8 ώρες μετά από ένα πλούσιο σε λιπαρά γεύμα) και μειώνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (από 20,6 σε 18,1 µg/ml, το οποίο είναι άνευ κλινικής σημασίας), αλλά δεν έχει επίδραση στην έκταση της απορρόφησης.

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία

Φαρμακοκινητικές μελέτες με ιβουπροφαίνη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια υποδεικνύουν μείωση της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς. Απαιτείται επίσης προσοχή λόγω της αναστολής της σύνθεσης των νεφρικών προσταγλανδινών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η αποβολή της δεξιβουπροφαίνης είναι ελαφρώς χαμηλότερη σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συνδετικές μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή και μεταλλαξιογένεσης, έδειξαν ότι το τοξικολογικό προφίλ της δεξιβουπροφαίνης είναι συγκρίσιμο με αυτό της ιβουπροφαίνης και δεν απεκάλυψαν κανέναν άλλο ιδιαίτερο τοξικολογικό ή καρκινογόνο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Η ιβουπροφαίνη ανέστειλε την ωορρηξία στα κουνέλια και δυσχέρανε την εμφύτευση σε διαφορετικά είδη ζώων (κουνέλια, αρουραίους, ποντικούς). Χορήγηση αναστολέων της σύνθεσης των προσταγλανδινών, συμπεριλαμβανομένης της ιβουπροφαίνης, (κυρίως σε δόσεις υψηλότερες των θεραπευτικών) σε εγκυμονούντα ζώα έδειξαν να οδηγούν σε αυξημένη απώλεια προ και μετά την εμφύτευση, εμβρυική θνησιμότητα και αυξημένα περιστατικά δυσμορφιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:
Hypromellose,

microcrystalline cellulose,
carmellose calcium,
colloidal anhydrous silica,
talc.

Υλικά επικάλυψης:
Hypromellose,
titanium dioxide (E171),
triacetin,
talc,
macrogol 6000.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Seractil 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
3 χρόνια (blisters PVC/PVDC/ αλουμινίου)
18 μήνες (βάζα PE)

Seractil 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
3 χρόνια (blisters PVC/PVDC/ αλουμινίου)
18 μήνες (βάζα PE)

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Seractil 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 και 500x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε blisters
PVC/PVDC/αλουμινίου.
150 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε βάζα πολυαιθυλενίου με δοσιμετρική οπή και αρθρωτό
κλείσιμο.

Seractil 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
4,10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 και 500x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε blisters
PVC/PVDC/αλουμινίου.
150 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε βάζα πολυαιθυλενίου με δοσιμετρική οπή και αρθρωτό
πώμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δικαιούχος
Gebro Pharma GmbH,
A-6391 Fieberbrunn

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας
GALENICA A.E.
Ελευθερίας 4, 145 64 Κηφισιά
Τηλ. : 210 52 81 700
Fax : 210 52 45 939

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

300 mg: 49066/17-7-2015
400 mg: 49067/17-7-2015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07 Σεπτεμβρίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Ιουλίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ