

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRUFEN® 400 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 400 mg ibuprofen içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sıgır kaynaklı laktoz monohidrat	: 26,67 mg
Kroskarmeloiz sodyum	: 10 mg
Sodyum lauril sülfat	: 5,33 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Beyaz, yastık şeklinde film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BRUFEN®,

Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilitin belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas-iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde; hafif ve orta derecede ağrıların rahatlatılmasında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, bölünmüş dozlar halinde günde 1200-1800 mg'dır. Bazı hastalarda 600-1200 mg/gün dozunda idame edilebilir. Şiddetli ve akut olgularda dozun akut faz geçene kadar artırılması avantajlı olabilir. Günlük doz, bölünmüş dozlar halinde verilen 2400 mg'ı geçmemelidir.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, etkili en düşük doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Yetişkinler ve adolesanlar (12 yaş ve üzeri):

Romatizmal hastalıklar

Günde 3 kez 400 mg tablet ya da günde 3 kez 600 mg tablet. Dozlar arasında en az 4-6 saat olmalıdır. Sabah sertliğinin daha hızlı düzelmesi için ilk doz aç karnına verilebilir. Renal yetmezlikte doz azaltılmalıdır. Maksimum doz 24 saatte 2400 mg'dır.

Dismenore

Gereksinime göre günde 1-3 kez 400 mg tablet. Dozlar arasında en az 4-6 saat olmalıdır. Tedaviye menstrüasyon sorununun ilk belirtisinde başlanır.

Hafif ve orta şiddette ağrı

Tek doz ya da günde 3-4 kez 400 mg tablet. Dozlar arasında en az 4-6 saat olmalıdır. 400 mg üzerinde kullanılan tek dozların ek analjezik etki sağladığı gösterilmemiştir.

Uygulama şekli:

Etkisinin hızlı başlaması için doz aç karnına alınabilir. Mide duyarlılığı olan hastaların ibuprofeni yemekle birlikte alması önerilir.

Tabletler bol miktarda suyla birlikte yutulmalıdır. Oral rahatsızlık veya boğaz iritasyonunun engellenmesi için tabletler, çiğnenmeden, kırılmadan veya ezilmeden bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ibuprofen dozu uygulamasında dikkatli olunmalıdır. Dozajlar bağımsız olarak değerlendirilmelidir ve dozlamalar kişiye özel olarak ayarlanmalıdır. Doz mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalıdır ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ibuprofen dozu uygulamasında dikkatli olunmalıdır. Dozajlar bağımsız olarak değerlendirilmelidir ve mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

BRUFEN®'in tablet formlarının 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez. 12 yaşından küçük çocuklar için aynı etkin maddeyi içeren likit formların kullanılması tavsiye edilmektedir.

Juvenil idiyopatik artritte bölünmüş dozlar halinde, günlük maksimum doz 40 mg/kg olacak şekilde alınmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Bu hasta grubunda NSAİİ kullanımıyla ölümcül olabilecek gastrointestinal (Gİ) kanama ve perforasyon gibi istenmeyen etki sıklığı artmaktadır.

Herhangi bir NSAİİ'de olduğu gibi, yaşlıların (65 yaş ve üstü) tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Eğer yaşlı hastalarda NSAİİ kullanılması gerekiyorsa mümkün olabilecek en küçük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Hasta, gastrointestinal (Gİ) kanama ihtimaline karşı düzenli olarak izlenmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

BRUFEN®,

- etkin madde ibuprofene ya da Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- aktif mide veya bağırsak ülseri/kanaması olan veya nükseden gastrointestinal ülser/kanama geçmişi (iki veya daha fazla belirgin kanıtlanmış ülserasyon veya kanama epizodu) olan hastalarda,
- şiddetli karaciğer yetmezliğinde (bkz. Bölüm 4.4),
- şiddetli kalp yetmezliğinde (NYHA Sınıf IV) (bkz. Bölüm 4.4),
- şiddetli böbrek yetmezliğinde (glomerular filtrasyon < 30 mL/dak),
- geçmişlerinde önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunan hastalarda
- kanama eğiliminde artışa sebep olan koşullarda,
- hamileliğin 3. trimesterinde (bkz. Bölüm 4.6) kontrendikedir.

Çapraz reaksiyonlar nedeniyle BRUFEN®, daha önce, ibuprofen, aspirin veya diğer NSAİİ’lere karşı astım, rinit, ürtiker, anjiyoödem ve alerjik tip reaksiyonlar gibi semptomların geliştiği hastalarda kontrendikedir. Bu tür hastalarda NSAİİ’lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

BRUFEN®, koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi ortamında perioperatif ağrı tedavisi için kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk

- NSAİİ’ler ölümcül olabilecek ciddi KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

- BRUFEN® koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi ortamında perioperatif ağrı tedavisi için kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) riskler

- NSAİİ’ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI advers etkilere risk artışına yol açarlar. Bu advers olaylar kullanım sırasında herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

ÖNLEMLER

Genel önlemler:

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, en düşük etkili doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (Bölüm 4.2 ve aşağıdaki gastrointestinal ve kardiyovasküler risklere bakınız).

BRUFEN®'in kortikosteroidlerin yerini alması veya kortikosteroid yetmezliğini tedavi etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören hastalarda, kortikosteroidlerin kesilmesine karar verilirse, tedavi dozları yavaş yavaş azaltılmalıdır.

BRUFEN®'in [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanabilirliğini azaltabilir.

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, ibuprofen de enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

Herhangi bir ağrı kesicinin uzun süreli kullanımına bağlı olarak, artan dozlarla tedavi edilmemesi gereken baş ağrısı oluşabilir. Aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı görülen hastalar analjezik ilacın dozu artırılarak tedavi edilmemelidir. Böyle olgularda analjezik kullanımı durdurulmalıdır.

İbuprofen dahil NSAİİ ilaç grubunun alkol ile eş zamanlı tüketimi gastrointestinal hemoraji gibi gastrointestinal sisteme veya merkezi sinir sistemine etki eden istenmeyen etkileri artırabilir, bu durum aditif etkiye bağlı olabilir.

Artan ülserasyon veya kanama riski nedeniyle BRUFEN®'in siklooksijenaz-2 enziminin seçici inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Kadın doğurganlığında bozulma:

BRUFEN® kullanımı kadın doğurganlığını bozabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalmakta güçlük çeken veya kısırlık araştırması yapılan kadınlarda BRUFEN® tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Yaşlılar:

Yaşlılarda NSAİİ'lere karşı, özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi advers reaksiyonların sıklığı artmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

Dehidrate olan çocuklarda ve adolesanlarda böbrek yetmezliği riski vardır.

Hepatik etkiler:

BRUFEN® dahil NSAİİ kullanan hastaların % 15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınırdan yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anormallikleri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde geçici olabilir. NSAİİ'lerle yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık % 1'inde ALT veya AST'de kayda değer yükselmeler (normalin üst sınırının yaklaşık üç veya daha fazla katı) bildirilmiştir. Ayrıca, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği de dahil olmak üzere, bazılarının ölümcül sonuçları olan nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret eden semptom ve/veya belirtileri olan veya anormal karaciğer test sonuçları olan bir hasta, BRUFEN® ile tedavi sırasında daha şiddetli bir hepatik reaksiyon gelişimine dair kanıtlar açısından değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığı gelişimi ile uyumlu klinik belirtiler ve semptomlar veya sistemik belirtiler (örn., eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa, BRUFEN® kesilmelidir.

Hematolojik etkiler:

BRUFEN® dahil NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı tutulması, gizli veya büyük Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerinde tam olarak tanımlanmamış bir etki olabilir. BRUFEN® dahil olmak üzere NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu gösterirlerse hemoglobin veya hematokritlerini kontrol ettirmelidir.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bazı hastalarda kanama süresini uzattığı gösterilmiştir. Aspirinin aksine, trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri nicel olarak daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Pıhtılaşma bozukluğu olanlar veya antikoagülan alan hastalar gibi trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz etkilenebilecek olan ve BRUFEN® alan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Önceden mevcut olan astımı olanlarda:

Önceden astımı olan hastalarda aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümcül olabilen şiddetli bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar arasında bronkospazm dahil çapraz reaktivite bildirildiği için, BRUFEN®, aspirin duyarlılığının bu formunun bulunduğu hastalara uygulanmamalı ve astımı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Bir NSAİİ'nin uygulanması, prostaglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya neden olabilir ve böbrek yetmezliğini hızlandırabilir. Çeşitli benzer ağrı kesicilerin sürekli olarak birlikte alınması bu riski daha da artırır. Bu reaksiyon için en büyük risk altındaki hastalar, böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, diüretik kullananlar ve yaşlılardır. Bu hastalar için, mümkün olan en kısa süre boyunca en düşük etkili doz kullanılmalı ve özellikle uzun süreli tedavi gören hastalarda böbrek fonksiyonu izlenmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.3).

İbuprofen uygulamasına bağlı olarak ödem bildirildiğinden, kalp yetmezliği veya hipertansiyon öyküsü olan hastalara BRUFEN® dikkatle verilmelidir.

UYARILAR

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak sıvı retansiyonu ve ödem bildirildiği için hipertansiyon ve/veya hafif ila orta derecede kalp yetmezliği hikayesi olan hastalarda dikkatli olunması, bu hastaların uygun şekilde izlenmesi ve kendi durumlarına ilişkin önerilerde bulunulması gereklidir.

Klinik çalışmalar, ibuprofen kullanımının, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) tedavide arteriyal trombotik olay (miyokard infarktüsü veya inme) riski artışı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Genel olarak epidemiyolojik veriler, düşük doz ibuprofenin (örn. ≤ 1200 mg/gün), arteriyal trombotik olay riskinde artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmemektedir.

Kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği (NYHA II-III), bilinen iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar sadece dikkatli bir değerlendirmeden sonra ibuprofen ile tedavi edilmelidir ve yüksek

dozlardan (2400 mg/gün) kaçınılmalıdır. Özellikle yüksek doz ibuprofen (2400 mg/gün) gerektiğinde kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara) olan hastalarda uzun dönemli bir tedavi başlatılmadan önce de dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

İbuprofen ile tedavi edilen hastalarda Kounis sendromu vakaları rapor edilmiştir. Kounis sendromu, koroner arterlerin daralmasıyla ilişkili alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonuna sekonder olarak ortaya çıkan ve potansiyel olarak miyokard enfarktüsüne yol açan kardiyovasküler semptomlar olarak tanımlanmaktadır.

Birçok COX-2 selektif ve selektif olmayan NSAİİ'lerle süresi 3 yılı bulan klinik çalışmalar, fatal olabilecek ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artış olduğunu göstermiştir. COX-2 selektif veya selektif olmayan tüm NSAİİ'lerin benzer riski olabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan ya da kardiyovasküler hastalık risk faktörü olan hastalar daha yüksek risk altında olabilirler. NSAİİ'lerle tedavi gören hastalarda kardiyovasküler advers olay potansiyel riskini azaltmak için, mümkün olabilecek en düşük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Önceden herhangi bir kardiyovasküler semptom görülmemiş olsa bile, doktor ve hastalar bu tarz advers olayların ortaya çıkmasına karşı alarmda olmalıdır. Hastalar ciddi kardiyovasküler olayların işaretleri ve/veya semptomları ve bu tarz advers olaylar gerçekleştiğinde izlenecek adımlar hakkında bilgilendirilmelidir.

Eşzamanlı aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımıyla ilişkili olarak ciddi KV trombotik olay için artan riski azalttığına dair tutarlı bir kanıt yoktur. Aspirin ve bir NSAİİ'nin eşzamanlı kullanımı, ciddi Gİ olayların riskini artırır.

Koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi ardından ilk 10-14 gün boyunca ağrı tedavisinde COX-2 selektif NSAİİ'nin kullanıldığı iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir (bkz. Bölüm 4.3).

Hipertansiyon:

BRUFEN® dahil NSAİİ'ler hipertansiyon hastalığının başlamasına ya da önceden bulunan hipertansiyon hastalığının kötüleşmesine yol açabilir ve her iki şekilde de kardiyovasküler olayların görülme sıklığının artmasına neden olabilir. Tiazid ya da loop diüretikleri alan hastalar NSAİİ kullanırken bu tedavilere cevap verme oranları düşebilir. BRUFEN® de dahil NSAİİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı yakından takip edilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. Sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda BRUFEN® dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler- hemoraji, ülserasyon ve perforasyon riski:

BRUFEN® dahil tüm NSAİİ'ler ölümcül olabilecek enflamasyon, hemoraji, ülserasyon ve mide, ince veya kalın bağırsak perforasyonu dahil ciddi gastrointestinal (GI) advers olaylara sebep olabilir. Bu olaylar tüm NSAİİ'ler ile ilişkili olarak bildirilmiştir ve bu ciddi advers olaylar NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda tedavi sırasında herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya şiddetli gastrointestinal atağı öyküsü ile ya da herhangi bir semptom vermeksizin veya şiddetli gastrointestinal atağı öyküsü olmaksızın ortaya çıkmıştır. NSAİİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki görülen beş hastadan sadece birinde

semptomlar kendini gösterir. 3-6 ay NSAİİ tedavisi gören hastaların yaklaşık % 1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise % 2-4'ünde NSAİİ'nin sebep olduğu üst gastrointestinal ülser, büyük kanama ya da perforasyon görülür. Bu trendler daha uzun kullanım süresi ile devam ederken, tedavi süresince herhangi bir zamanda ciddi bir gastrointestinal advers etki görülme olasılığı artar. Ancak kısa süreli tedavi de risksiz değildir.

Doz ve şiddetli gastrointestinal kanama arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. İbuprofen ve selektif siklooksigenaz-2 (COX-2) inhibitörleri dahil diğer NSAİ ilaçların eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Yaşlı hastalarda NSAİİ kullanımıyla advers reaksiyon (özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon) sıklığı artmaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

Gastrointestinal kanama, ülserasyon ya da perforasyon riski, ülser öyküsüne sahip hastalarda (bkz. Bölüm 4.3) (özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ise) ve yaşlılarda, artan NSAİİ dozlarıyla birlikte daha yüksektir. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastalarda, bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanaması gelişme riski 10 kattan daha fazladır. Bu hastalarda NSAİİ'ler çok dikkatli reçetelenmeli ve tedaviye mümkün olan en düşük doz ile başlanmalıdır.

Bu hastalarda ve düşük doz asetilsalisilik asit (aspirin) veya istenmeyen gastrointestinal riski artırması olası diğer ilaçların eşzamanlı kullanılması gereken hastalarda mukoza koruyucu ajanlar (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri gibi) ile kombine tedavi düşünülmelidir (aşağıya ve Bölüm 4.5'e bakınız).

Başta yaşlı hastalar olmak üzere gastrointestinal reaksiyon hikayesi olan tüm hastalara, özellikle de tedavinin başlangıcında, olağandışı herhangi bir abdominal semptom (özellikle gastrointestinal kanama) açısından dikkatli olmalarını ve bu tip bir semptom olması durumunda tıbbi yardıma başvurmaları gerektiği bildirilmelidir.

NSAİİ'lerle tedavi edilen hastalarda Gİ kanama riskini artıran diğer faktörler arasında oral kortikosteroidlerin veya antikoagülanların eşzamanlı kullanımı, NSAİİ tedavisinin daha uzun süreli olması, sigara, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması yer alır. Ölümcül Gİ olaylarının çoğu spontan raporları yaşlı veya güçten düşmüş hastalardadır ve bu nedenle bu popülasyonun tedavisinde özel dikkat gösterilmelidir.

Gİ toksisite öyküsü olan hastalar, özellikle yaşlılar, özellikle tedavinin ilk aşamalarında olağandışı abdominal semptomları (özellikle Gİ kanaması) bildirmelidir.

Oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ya da aspirin gibi antitrombosit ilaçlar gibi ülserasyon ya da kanama riskini artıracak ilaçları eşzamanlı kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

NSAİ ilaçlar, NSAİİ kullanımı ile alevlenebilecek ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel bir advers Gİ olay riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süre boyunca en düşük etkin doz kullanılmalıdır. Hastalar ve doktorlar, NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları konusunda tetikte kalmalı ve ciddi bir Gİ advers olaydan şüpheleniliyorsa derhal ek değerlendirme ve tedaviye başlanmalıdır. Bu, ciddi bir Gİ advers olay ekarte edilene kadar NSAİİ'nin kesilmesini içermelidir. Yüksek riskli hastalar için, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir. Gastrointestinal kanama riskinde artış görülebilir (yukarıya ve Bölüm 4.4'e bakınız). Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir, her iki ilacı birlikte kullananların ciddi Gİ kanama riski, bu ilaçlardan herhangi birisini tek başına kullananlardan daha yüksektir.

Böbrekler üzerindeki etkiler:

Dehidratasyonu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Özellikle dehidratasyonu olan çocuklarda, adolesanlarda ve yaşlılarda böbrek yetmezliği riski bulunmaktadır.

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, uzun süreli ibuprofen uygulaması renal papiller nekroza ve diğer renal patolojik değişikliklere neden olmuştur. Renal prostaglandinlerin normal renal perfüzyonunun sürdürülmesini destekleyici bir rolü bulunan hastalarda ayrıca renal toksisite görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ uygulaması prostaglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya ve ikincil olarak böbrek yetmezliğini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böyle bir reaksiyon riski en yüksek olanlar, böbrek fonksiyonları bozuk olanlar, kalp yetmezliği olanlar, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve ACE inhibitörleri alanlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmesini sağlar.

Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda, en düşük etkin doz mümkün olabilecek en kısa sürede kullanılmalıdır ve özellikle uzun dönem tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Akut doz aşımını takiben ve önerilen günlük dozu aşan dozlar da dahil olmak üzere uzun süre boyunca yüksek dozlarda (tipik olarak 4 haftadan fazla) ibuprofen ürünleri alan hastalarda renal tübüler asidoz ve hipokalemi meydana gelebilir.

İleri böbrek hastalığı:

Kontrollü klinik çalışmalarda BRUFEN®'in ileri böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle ileri böbrek hastalığı olan hastalarda BRUFEN® kullanımı önerilmez. Eğer BRUFEN® tedavisine başlanmalıysa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından takibi önerilir.

Anafilaktoid Reaksiyon:

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, BRUFEN®'e önceden bilinen maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir. Aspirin triadı olan hastalara BRUFEN® verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak nazal polipli veya polipsiz rinit yaşayan veya aspirin veya diğer NSAİİ kullanımı sonrası şiddetli veya hayati tehlikeye neden olabilecek bronkospazm gözlemlenen astımlı hastalarda ortaya çıkmaktadır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Anafilaktoid reaksiyonun meydana geldiği durumlarda acil yardım aranmalıdır.

Hematolojik etkiler:

Diğer NSAİİ'ler gibi ibuprofen de, trombosit agregasyonunu inhibe ederek sağlıklı bireylerde kanama süresinin uzamasına yol açabilir.

Solunum hastalıkları ve hipersensitive reaksiyonları:

BRUFEN®, bronşiyal astımı, kronik riniti veya alerjik hastalığı olan veya önceden bu hastalıkları geçirmiş olan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu gibi hastalarda ibuprofenin bronkospazma, ürtikere veya anjiyoödeme neden olduğu bildirilmiştir.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs):

Eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN), Eozinofili ve Sistemik Semptomların Eşlik Ettiği İlaç Reaksiyonu (DRESS sendromu) ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil olmak üzere şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) ibuprofen kullanımıyla ilişkili olarak yaşamı tehdit eden veya ölümcül olabilecek durumlar rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların çoğu ilk ay içinde meydana gelmiştir. Bu reaksiyonlara benzer belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, ibuprofen derhal kesilmeli ve (uygun olduğu şekilde) alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

SLE ve karışık bağ dokusu hastalığı:

Sistemik lupus eritematosus hastalarında ve karışık bağ dokusu hastalığında aseptik menenjit riski artabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

İstisnai durumlarda, ciddi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlu komplikasyonların orijininde varisella olabilir.

Bugüne kadar, bu enfeksiyonların kötüleşmesinde NSAİİ'lerin rolünün katkısı göz ardı edilememektedir. Bu nedenle, varicella söz konusu olduğunda BRUFEN® kullanımından kaçınılması tavsiye edilebilir.

Altta yatan enfeksiyon semptomlarının maskelenmesi:

BRUFEN® enfeksiyon semptomlarını maskeleyerek, uygun tedavinin gecikmeli başlatılmasına ve dolayısıyla enfeksiyonun sonucunun kötüleşmesine yol açabilir. Bu durum, bakteriyel toplumsal kökenli pnömoni ve suçiçeği bakteri komplikasyonlarında gözlenmiştir. Enfeksiyon halinde ateş veya ağrının giderilmesi için BRUFEN® kullanıldığı takdirde enfeksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. Hasta hastaneye yatırılmamışsa, semptomların devam etmesi veya kötüleşmesi halinde bir doktora danışmalıdır.

Aseptik menenjit:

İbuprofen tedavisi gören hastalarda nadiren aseptik menenjit gözlenmiştir. Sistemik lupus eritematosus ve ilişkin bağ dokusu hastalıklarında meydana gelme olasılığı daha yüksek olsa da, altta yatan kronik hastalığı olmayanlarda da aseptik menenjit bildirilmiştir.

NSAİİ tedavisi sırasında alevlenme görülebileceği için gastrointestinal sorunlar, SLE, hematolojik ya da koagülasyon bozuklukları ve astımı olan hastalar dikkatle tedavi edilmeli ve NSAİİ tedavisi sırasında yakından izlenmelidir.

Hamileler:

Gebeliğin son dönemlerinde diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, BRUFEN® duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabileceği için kullanımından kaçınılmalıdır.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün bir tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BRUFEN® ile aşağıdaki ajanların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır:

Dikumarol grubu: NSAİİ'ler varfarin gibi antikoagülanların etkisini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4). Deneysel çalışmalar ibuprofenin varfarinin kanama zamanı üzerindeki etkisini artırdığını göstermektedir. NSAİİ ve dikumarol grubu aynı enzim (CYP2C9) ile metabolize olmaktadır.

Antikoagülanlar ve antitrombosit ajanlar: NSAİİ'ler ile gastrointestinal kanama riskinde artış (bkz. Bölüm 4.4). NSAİİ'ler, trombosit fonksiyonunu inhibe ettikleri için tiklopidin gibi antitrombosit ajanlarla kombine edilmemelidir.

Metotreksat: NSAİİ'ler, metotreksatın tübüler sekresyonunu inhibe edebilir ve bunun sonucunda azaltılmış metotreksat klerensi ile bazı metabolik etkileşimler oluşabilir. Bu nedenle, yüksek dozdaki metotreksat tedavisinde NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.

NSAİİ'lerin tavşan böbrek örneklerinde metotreksat alımını kompetitif olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu, metotreksatın toksisitesini artırabileceklerini gösterebilir. NSAİİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda, düşük doz metotreksat tedavisinde NSAİİ ve metotreksat arasında oluşabilecek olası etkileşim riski dikkate alınmalıdır. Kombinasyon tedavisi verildiğinde böbrek fonksiyonları izlenmelidir. 24 saat içerisinde NSAİİ ve metotreksatın birlikte uygulandığı durumlarda, metotreksat plazma düzeylerinin artışı ile meydana gelebilecek toksisite artışına dikkat edilmelidir.

Asetilsalisilik asit (Aspirin): [BRUFEN® aspirin ile birlikte verildiğinde, serbest BRUFEN® klerensi değişmemesine rağmen, BRUFEN®'in proteine bağlanması azalır. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak,] diğer NSAİİ'ler gibi, ibuprofen ile asetilsalisilik asitin (aspirinin) eşzamanlı kullanımı, yan etkilerde artışa yol açma potansiyeli nedeniyle, genellikle önerilmemektedir.

Deneysel veriler eşzamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asitin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini yarışmalı (kompetitif) olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler olmasına rağmen, ibuprofenin düzenli, uzun süreli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asitin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Kardiyak glikozidler: NSAİİ'ler kardiyak yetmezliği alevlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazmada kardiyak glikozid (örn. digoksin) düzeylerini artırabilirler.

Mifepriston: Asetilsalisilik asit dahil olmak üzere, NSAİİ'lerin antiprostaglandin özellikleri sebebiyle, teorik olarak ilacın etkililiğinde azalma olabilir. Sınırlı kanıt, prostaglandin ile NSAİİ'lerin aynı gün birlikte uygulanmasının, mifepriston veya prostaglandinin servikal olgunlaşma veya uterus kontraktilesi üzerindeki etkilerini olumsuz etkilemediğini ve hamileliğin medikal terminasyonunun klinik etkililiğini düşürmediğini göstermektedir.

Sülfonilüre: NSAİİ'ler, sülfonilüre ilaçlarının etkilerini güçlendirebilir. Sülfonilüre tedavisi görmekte olan hastalarda ibuprofen kullanımı ile seyrek olarak hipoglisemi rapor edilmiştir.

Zidovudin: NSAİİ'ler zidovudin ile birlikte verildiğinde hematolojik toksisite riskinde artış. Eşzamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hematoma ve hemartroz riskinde artışa ilişkin kanıt bulunmaktadır.

Diğer analjezikler ve siklooksijenaz-2 seçici inhibitörleri: COX-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere iki veya daha fazla NSAİİ'nin eşzamanlı kullanımından kaçının, çünkü bu yan etki riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Bitkisel ekstraktlar: Ginkgo biloba, NSAİİ'lerle kanama riskini artırabilir.

Aminoglikozitler: NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir.

Lityum: NSAİİ'lerin, plazma lityum düzeylerinde bir yükselme ve renal lityum klerensinde ve lityum eliminasyonunda bir azalma meydana getirdiği gözlenmiştir. İbuprofen lityumun renal klerensini azaltmaktadır. Sonuç olarak, serum lityum seviyeleri artabilir. Ortalama minimum lityum konsantrasyonunun % 15 artışı ve renal klirensin yaklaşık % 20 azaldığı gözlenmiştir. Bu etkiler, NSAİİ tarafından renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır. Uygun ise, lityum dozunu azaltmak amacıyla serum lityum seviyesi sık sık kontrol edilmedikçe kombinasyondan kaçınılmalıdır. NSAİİ'ler ve lityum aynı anda uygulandığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri açısından dikkatle gözlenmelidir.

ACE inhibitörleri, anjiyotensin-II antagonistleri, antihipertansifler, beta blokerler ve diüretikler: NSAİİ'ler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör antagonistleri, beta blokerler ve diüretikler gibi antihipertansiflerin etkisini azaltabilir.

Diüretikler ayrıca NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini artırabilir.

Selektif siklojenaz-2 inhibitörleri de dahil NSAİİ'ler ile birlikte ACE inhibitör veya anjiyotensin-II antagonistleri kullanıldığında renal bozukluğu olan hastalarda (örn. dehidrate ve/veya yaşlı hastalar) genellikle geri dönüşlü olmak üzere akut böbrek yetmezliği artış riski bulunur. Özellikle yaşlı hastalarda olmak üzere renal bozukluğu olan hastalarda kombinasyon tedavisi dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Hastalar yeterli düzeyde hidrate edilmeli, kombinasyon tedavisi başladıktan sonra ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla renal fonksiyonlar kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

ACE inhibitörleri ile eş zamanlı NSAİİ alan hastalarda bu etkileşim dikkate alınmalıdır.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRIler): SSRI ve NSAİİ'lerin her biri gastrointestinal sistem kanaması gibi kanama artışı riski taşır. Bu risk kombinasyon tedavisi ile artar. Bu mekanizma, serotoninin trombositlerde alımının azalması ile bağlantılı olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Siklosporin: Siklosporinin NSAİİ'ler ile eşzamanlı kullanımında böbrekteki prostasiklin sentezinde azalmaya bağlı olarak nefrotoksisite riskinde artış görülebilir. Bu nedenle, kombinasyon tedavilerinde böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Kaptopril: Araştırmalar, ibuprofenin kaptoprilin sodyum atılımı üzerindeki etkisini yok ettiğini belirtmektedir.

Kolestiramin: İbuprofenin, kolestiramin ile eşzamanlı uygulanması, ibuprofenin gastrointestinal sistemde absorpsiyonunu azaltabilir (% 25 oranında). Ancak klinik önemi bilinmemektedir. Bu ilaçlar en az 2 saat ara ile verilmelidir.

Tiazid ve loop-diüretikleri (Furosemid): NSAİİler, muhtemelen prostaglandin sentezi inhibisyonu aracılığıyla, furosemid ve bumetanidin diüretik etkisini yok edebilir. Ayrıca tiazidlerin antihipertansif etkisini de yok edebilirler.

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, BRUFEN®'in bazı hastalarda furosemid ve tiazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermiştir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır. NSAİİ'lerle eş zamanlı tedavi sırasında hasta, diüretik etkililiğinin sağlanmasının yanı sıra böbrek yetmezliği belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Takrolimus: NSAİİ'ler takrolimus ile beraber verildiğinde böbrekte prostasiklin sentezinin azalmasına bağlı olarak nefrotoksisite riskinde artış olabilir. Bu nedenle, kombinasyon tedavilerinde böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Kortikosteroidler: Eşzamanlı tedavi sonucunda gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış meydana gelir (bkz. Bölüm 4.4).

CYP2C9 inhibitörleri: İbuprofenin, CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, ibuprofen (CYP2C9 substratı) maruziyetinde artışa yol açabilir. Vorikonazol ve flukonazol (CYP2C9 inhibitörleri) ile yapılan bir çalışmada, S(+)-ibuprofen maruziyetinde yaklaşık % 80-100 oranında artış gözlenmiştir. Özellikle yüksek dozdaki ibuprofenin vorikonazol veya flukonazol gibi potent CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması durumunda, ibuprofen dozunun düşürülmesi düşünülmelidir.

Kinolon antibiyotikleri: Hayvan verileri, NSAİİ'lerin kinolon antibiyotiklerle ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğini göstermektedir. NSAİİ ve kinolon kullanan hastalarda konvülsiyon gelişme riski artabilir.

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon üzerinde yapılmış etkileşim çalışması mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C/D (3. trimester).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İbuprofen kullanımı fertilitiyi olumsuz yönde etkileyebilir, bu nedenle gebe kalmayı düşünen kadınların kullanması önerilmez. Gebe kalma zorluğu yaşayan veya kısırlık incelemesinden geçen kadınlarda ibuprofen alımının durdurulması düşünülmelidir.

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken döneminde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük, kardiyak malformasyon ve gastroşizis riskinde bir artış olduğunu göstermektedir. Kardiyovasküler malformasyonun mutlak riski %1'den daha düşük düzeylerden yaklaşık olarak % 1,5'e yükselmiştir. Riskin tedavi dozu ve süresi ile yükseldiğine inanılmaktadır. Hayvanlarda, prostaglandin sentez inhibitörü uygulanmasının pre- ve post-implantasyon kayıplarında artış ve embriyo/fetal ölümlerle sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, organogenez döneminde prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların sıklığında artışlar bildirilmiştir. Gebeliğin 20. haftasından itibaren Brufen kullanımı fetal böbrek fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan oligohidramnioza neden olabilir. Bu durum tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir ve genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olur. Ayrıca ikinci trimesterde tedaviyi takiben duktus arteriozus daralması rapor edilmiştir ve bunların çoğu tedavinin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Bu nedenle, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesin olarak gerekli olmadıkça BRUFEN® verilmemelidir. BRUFEN®, gebe kalmaya çalışan veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde bulunan bir kadına verilirse, doz mümkün olduğu kadar düşük ve tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır. Oligohidramnios ve duktus arteriozus daralması açısından antenatal izleme, gebeliğin 20. haftasından itibaren birkaç gün ibuprofene maruz kaldıktan sonra düşünülmelidir. Oligohidramnios veya duktus arteriosus daralması tespit edilirse BRUFEN® kesilmelidir.

Üçüncü trimester süresince bütün prostaglandin sentez inhibitörleri fetüsü aşağıdakilere maruz bırakabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriozusun erken daralması/kapanması ve pulmoner hipertansiyon),
- Oligohidramniyoz ile birlikte böbrek yetmezliğine ilerleyebilecek böbrek disfonksiyonu

Gebeliğin sonunda, prostaglandin sentez inhibitörleri anne ve yenidoğanı aşağıdakilere maruz bırakabilir:

- Kanama zamanında uzama
- Doğumun gecikmesine ve uzun sürmesine neden olan uterus kontraksiyonlarının inhibisyonu
- Gebeliğin özellikle son dönemlerinde diğer NSAİİ'ler gibi duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabilir.

Sonuç olarak, BRUFEN® gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmalarında, gelişim anormalliklerine ilişkin kanıt saptanmamıştır. Bununla birlikte, hayvan üreme çalışmaları her zaman insanlarda oluşacak sonucu yansıtmaz. İbuprofenin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Laktasyon dönemi

İbuprofen anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak, BRUFEN®'in tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. Ancak yine de, daha uzun süreli bir tedavi planlanıyorsa erken süttten kesme göz önünde bulundurulmalıdır. Emzirilen bebeklerde BRUFEN®'in ciddi advers reaksiyon potansiyelinin bulunması nedeniyle, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak eğer mümkünse, emzirme döneminde NSAİİ grubu ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İbuprofen kullanılması kadınlarda fertiliteyi bozabilir ve gebe kalmak isteyen kadınlarda önerilmez. Gebe kalma zorluğu yaşayan veya infertilite araştırması yapılan kadınlarda, ibuprofenin kesilmesi düşünülmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NSAİİ'leri aldıktan sonra baş dönmesi, uyuşukluk, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkiler olabilir.

İbuprofen tedavisini takiben belirli hastaların tepki verme süresi etkilenebilir. Bu durum, araç ve makine kullanımı gibi yüksek dikkat gerektiren durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum alkol kullanımı ile birlikte daha büyük oranda etki eder.

Eğer bu yan etkiler görülürse, hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İbuprofenin raporlanan yan etki modeli diğer NSAİİ' ler ile benzerdir.

Kalp ve damar hastalıkları

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyal trombotik olayların (ör. miyokard infarktüsü veya felç gibi, bkz. Bölüm 4.4) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği raporlanmıştır.

Gastrointestinal hastalıklar

En sık gözlemlenen advers etkiler doğası gereği gastrointestinaldir. Gastrointestinal ülser, perforasyon ve Gİ kanama, bazen ölümcül olabilir ve özellikle yaşlılarda görülebilir (bkz. Bölüm 4.4). İbuprofen uygulamasını takiben bulantı, kusma, diyare, flatulans, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, gastrointestinal kanama, Crohn hastalığı ve kolitin şiddetlenmesi rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Daha az sıklıkla gastrit, duodenal ülser ve gastrik ülser ve gastrointestinal perforasyon görülmüştür.

İmmün sistem bozuklukları

NSAİİ'lerle tedaviyi takiben aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bunlar (a) spesifik olmayan alerjik reaksiyon ve anafilaksi, (b) astım, ağır astım, bronkospazm veya dispneyi içeren solunum yolu reaktivitesi veya (c) çeşitli tiplerde döküntüler, pruritus, ürtiker, purpura anjiyoödem ve çok nadiren eritema multiforme, büllöz dermatozlar (Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil) gibi çeşitli cilt bozukluklarından oluşabilir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

İbuprofen trombosit agregasyonunu geri dönüşlü olarak baskılayarak kanama zamanının uzamasına neden olabilir.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Boyun tutulması, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş veya oryantasyon bozukluğu semptomları ile birlikte, rinit ve aseptik menenjit (özellikle sistemik lupus eritematozus ve karışık bağ dokusu hastalığı gibi mevcut otoimmün bozuklukları olan hastalarda) (bkz. Bölüm 4.4).

NSAİİ'lerin kullanımı ile aynı zamana rastlayan enfeksiyonla ilişkili iltihaplanmalarda alevlenme tanımlanmıştır.

İbuprofen kullanımı sırasında enfeksiyon belirtileri ortaya çıkarsa veya kötüleşirse, hastanın vakit kaybetmeden doktora gitmesi önerilir.

Aseptik menenjit bildirilen olguların çoğunda altta yatan bir otoimmün hastalık (özellikle sistemik lupus eritematozus ve ilişkili bağ dokusu hastalıkları) söz konusudur.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

İstisnai olarak varisella enfeksiyonu süresince ciddi deri enfeksiyonları ve yumuşak doku komplikasyonları oluşabilir. Enfeksiyon ile ilişkili enflamasyonların (ör. nekrotizan fasiit gelişimi gibi) alevlenmesinin, NSAİİ'lerin kullanımı ile örtüştüğü tarif edilmiştir.

İbuprofen kullanımı ile ilişkili olması olası bulunan yan etkiler, MedDRA sıklık skalası ve sistem organ sınıfı ile aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Rinit
	Seyrek	Aseptik menenjit (bkz. Bölüm 4.4)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Seyrek	Lökopeni, trombositopeni, nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Aşırıduyarlılık (Hipersensitivite)
	Seyrek	Anaflaktik reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	İnsomnia, anksiyete
	Seyrek	Depresyon, konfüzyonel durum
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
	Yaygın olmayan	Parestezi, somnolans
	Seyrek	Optik nevrit
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Görme bozukluğu
	Seyrek	Toksik optik nöropati
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Duyuma bozukluğu, tinnitus, vertigo

Kardiyak hastalıklar	Çok seyrek	Kardiyak yetmezlik, miyokard infarktüsü (bkz. Bölüm 4.4)
	Bilinmiyor	Kounis Sendromu
Vasküler hastalıklar	Çok seyrek	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Astım, bronkospazm, dispne
Gastrointestinal sistem hastalıkları	Yaygın	Dispepsi, diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı, flatulans, konstipasyon, melana, hematemez, gastrointestinal kanama
	Yaygın olmayan	Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, ağızda ülser, gastrointestinal perforasyon
	Çok seyrek	Pankreatit
	Bilinmiyor	Crohn hastalığı ve kolit alevlenmesi
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın olmayan	Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu
	Çok seyrek	Hepatik yetmezlik
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker, kaşıntı, purpura, anjiyoödem, ışığa duyarlılık reaksiyonu
	Çok seyrek	Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) (Erythema multiforme, eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil)
	Bilinmiyor	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu), akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Çeşitli formlarda nefrotoksisite (ör. tubulo-interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik)
	Bilinmiyor	Renal tübüler asidoz*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
	Seyrek	Ödem
Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları	Bilinmiyor	Hipokalemi*

* Pazarlama sonrası dönemde, tipik olarak ibuprofen bileşeninin önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanımını takiben renal tübüler asidoz ve hipokalemi rapor edilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Toksisite

Çocuklarda veya yetişkinlerde 100 mg/kg'ın altındaki dozlarda genellikle toksisite belirti ve semptomları gözlenmemiştir. Bununla birlikte, bazı durumlarda destekleyici bakıma ihtiyaç duyulabilir. Çocukların 400 mg/kg veya daha fazla doz alımından sonra toksisite belirti ve semptomları gösterdiği gözlemlenmiştir.

Semptomlar

Aşağıdaki belirtiler ve semptomlar önemli miktarlarda alımlarda görülebilir ve bu semptomlar genelde 4 ila 6 saat içinde ortaya çıkmaktadır.

Doz aşımının en sık bildirilen semptomları şunları içerir: Bulantı, kusma, karın ağrısı, letarji ve uyuşukluk. Merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri baş ağrısı, kulak çınlaması, baş dönmesi, konvülsiyon ve bilinç kaybı. Nistagmus, metabolik asidoz, hipotermi, renal etkiler, gastrointestinal kanama, koma, apne, diyare ve MSS ve solunum sistemi depresyonu da seyrek olarak bildirilmiştir. Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz oluşabilir ve muhtemelen dolaşımdaki pıhtılaşma faktörlerinin etkileri ibuprofen ile engellenebileceği için protrombin zamanı/INR uzayabilir. Oryantasyon bozukluğu, eksitasyon, bayılma ve hipotansiyon, bradikardi ve taşikardi dahil kardiyovasküler toksisite bildirilmiştir. Önemli doz aşımı durumunda, böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı olasıdır. Yüksek doz aşimleri genellikle başka bir ilaç alınmadığında iyi tolere edilir.

Önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanım ciddi hipokalemi ve renal tübüler asidoza neden olabilir. Semptomlar bilinç düzeyinde azalma ve genel zayıflığı içerebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Tedavi

Hastalar gerektiği şekilde semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Potansiyel olarak toksik bir dozun alınmasından sonraki bir saat içinde aktif kömür düşünülmelidir. Alternatif olarak, yetişkinlerde, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden aşırı doz alımından sonraki bir saat içinde gastrik lavaj düşünülmelidir.

İdrar çıkışının yeterli miktarda olması sağlanmalıdır.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Hastalar toksik sayılabilecek dozun alınmasından itibaren en az dört saat gözlem altında tutulmalıdır.

Sık veya uzun süreli konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir. Diğer önlemler hastanın klinik durumuna göre belirtilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-enflamatuvar ve anti-romatik ürünler, non-steroidler; propionik asit türevleri

ATC kodu: M01AE01

Etki mekanizması

BRUFEN®, non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) grubuna aittir. Bu ilaç, jenerik ismi ibuprofen olan propionik asit türevi p-isobutil-hidrotropik asit içerir. İbuprofen analjezik, anti-enflamatuvar ve antipiretik aktiviteye sahiptir. Brufen®'in bir NSAİİ olarak terapötik etkisinin siklooksijenaz enzimi üzerindeki inhibe edici etkisinden dolayı olduğu düşünülmektedir, bu etki prostaglandin sentezi üzerinde belirgin bir düşüş ile sonuçlanmaktadır.

Klinik etkililiği ve güvenliliği

Deneyisel veriler eşzamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asitin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bazı farmakodinamik çalışmalarda, hızlı salımlı asetilsalisilik asit dozundan (81 mg) önceki 8 saat içinde veya dozlamadan sonra 30 dakika içinde tek doz 400 mg ibuprofen alındığında asetilsalisik asidin tromboksan oluşumunu veya trombosit agregasyonu oluşumunu azalttığı gözlenmiştir. Bu verilerin klinik duruma bilinene dayalı uyarlanmasında belirsizlikler olmasına rağmen, ibuprofenin düzenli, uzun süreli kullanımının düşük doz asetilsalisilik asitin kardiyoprotektif etkisini azaltabilme olasılığı göz ardı edilemez. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

İbuprofen renal prostaglandin sentezini inhibe eder. Normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda bu etkinin anlamlılığı yoktur. Kronik böbrek yetmezliği, dekompanse kalp veya karaciğer yetmezliği olan hastalar ile birlikte plazma hacminde değişikliği içeren koşullarda, inhibe edilmiş prostaglandin sentezi akut böbrek yetmezliğine, sıvı retansiyonuna ve kalp yetmezliğine yol açar (bkz. Bölüm 4.3).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İbuprofen gastrointestinal sistemden hızla emilir ve biyoyararlanımı % 80-90'dır. Doruk serum konsantrasyonuna uygulamadan sonra 1-2 saatte ulaşır. Yiyeceklerle alındığında aç karnına alınmasına göre doruk serum konsantrasyonu daha düşük olur ve daha yavaş ulaşılır. Yiyecekler toplam biyoyararlanımı belirgin düzeyde etkilemez.

Dağılım:

İbuprofen plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanır (% 99). İbuprofenin dağılım hacmi düşüktür ve yetişkinlerde yaklaşık 0,12-0,2 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

İbuprofen karaciğerde, tercihen CYP2C9 olmak üzere, sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olur ve iki temel inaktif metabolite (2-hidroksiibuprofen ve 3-karboksiibuprofen) dönüşür. Oral uygulamanın ardından oral dozun %90'ından biraz azı idrarda oksidatif metaboliti ve glukuronik konjugatları olarak atılır. Çok az miktarda ibuprofen idrarda değişmeden atılır.

Eliminasyon:

Böbreklerden hızla ve tam olarak atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 2 saattir. İbuprofenin atılımı teorik olarak son dozdan sonra 24 saat içinde tamamlanır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon:

Böbrek yetmezliği olmaması halinde genç ve yaşlılar arasında farmakokinetik profil ve üriner atılım açısından sadece küçük ve klinik olarak önemsiz farklar vardır.

Pediyatrik popülasyon:

1 yaş ve üzerindeki çocuklarda ağırlığa göre ayarlanmış terapötik dozda (5 mg/kg - 10 mg/kg vücut ağırlığı) ibuprofenin sistemik maruziyeti yetişkinlerle benzerdir. 3 ay ila 2,5 yaş arasındaki çocuklarda ibuprofenin dağılım hacmi (L/kg) ve klerensi (L/kg/saat) > 2,5 ila 12 yaş grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliğinde serbest (S)-ibuprofen düzeyi, (S)-ibuprofen için EAA düzeyi ve enantiyomerik EAA (S/R) oranının sağlıklı gönüllülere göre artmış olduğu bildirilmiştir.

Diyaliz uygulanan son evre böbrek hastalığı olan hastalarda ibuprofenin ortalama serbest fraksiyonu yaklaşık % 3 iken sağlıklı gönüllülerde yaklaşık % 1'dir. Böbrek fonksiyonlarının şiddetli bozulması durumunda ibuprofen metabolitleri birikebilir. Bu etkinin önemi bilinmemektedir. Metabolitler hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette alkolik karaciğer hastalığı farmakokinetik parametreleri önemli ölçüde değiştirmemiştir.

Orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child Pugh puanı 6-10) olan siroz hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre rasemik ibuprofenin yarılanma ömrü yaklaşık 2 kat uzamış ve enantiyomerik EAA oranı (S/R) anlamlı derecede düşük bulunmuştur; (R)-ibuprofenin aktif (S)-enantiyomerine metabolik dönüşümünün bozulduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel klinik olmayan çalışmalar yapılmamıştır, ancak Kısa Ürün Bilgisi metninin diğerk bölümlerinde yer alan verilerin ötesinde klinik güvenlilikle ilgili olduğu düşünölen klinik olmayan hiçbir endişe yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selöloz
Kroskarmeloz sodyum
Sığır kaynaklı laktoz monohidrat
Kolloidal susuz silika
Sodyum lauril sülfat
Magnezyum stearat
Hipromelloz 6 mPa.s
Hipromelloz 5 mPa.s
Talk, Ph.Eur.
Titanyum dioksit
Saf su*

* Bitmiř üründe bulunmaz.

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliğı ve içeriğı

20 ve 30 film tabletlik PVC/PVDC/Alu blisterlerde.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğerk özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliğı” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğı”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. şti.,
İnkılap Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,
Kelif Plaza, Kat: 12-20, 34768 Ümraniye –İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

246/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.11.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ