

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRUFEN® Retard 800 mg yavaş salımlı film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet, 800 mg ibuprofen içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yavaş salımlı film tablet.

Beyaz renkli, oblong, baskısız tablet.

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 endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Günlük tek doz olarak tercihen yatmadan önce 2 tablet (800 mg'lık 2 tablet ile toplam 1600 mg olarak) alınması önerilir.

Şiddetli veya akut vakalarda toplam günlük doz, ikiye bölünmüş olarak 3 tablete (2400 mg'a) çıkarılabilir.

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

Uygulama şekli:

Tabletler bol miktarda suyla birlikte yutulmalıdır. Ağızda rahatsızlığın veya boğaz iritasyonunun engellenmesi için tabletler, çiğnenmeden, kırılmadan veya ezilmeden bütün olarak yutulmalıdır. Tercihen yemek ile birlikte veya yemekten sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer/kalp yetmezliği:

Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü BRUFEN® gibi non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı renal fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanabilir. Bu hastalarda doz mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

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.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar, ciddi sonuçları olan advers reaksiyon bakımından yüksek risk taşımaktadır. Bu hasta grubunda NSAİİ kullanımıyla ölümcül olabilecek gastrointestinal (Gİ) kanama ve perforasyon gibi istenmeyen etkilerin sıklığı artmaktadır. Eğer yaşlı hastalarda NSAİİ kullanılması gerekiyorsa mümkün olabilecek en küçük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. NSAİİ tedavisi boyunca hastalar gastrointestinal (Gİ) kanama ve perforasyon bakımından düzenli olarak izlenmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

BRUFEN®, ibuprofene ya da Bölüm 6.1.'de listelenen ilacın içindeki yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

BRUFEN®, daha önce aspirin veya diğer NSAİİ'lere karşı astım, rinit, ürtiker veya anjiyoödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalarda kontrendikedir. Bu tür hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaktik benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. UYARILAR - Anafilaktik Reaksiyonlar ve ÖNLEMLER - Önceden Var Olan Astım).

BRUFEN® aynı zamanda, geçmişlerinde önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunan hastalarda kontrendikedir. Böyle hastalarda NSAİİ kullanımı ciddi, nadiren ölümcül olabilen anafilaksi benzeri reaksiyonlara neden olabilir. İbuprofen önceden geçirilmiş veya halen aktif rekürren peptik ülser veya gastrointestinal kanama (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama epizodu şeklinde tanımlanan) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

BRUFEN®, artan kanama eğilimi görülen hastalarda kullanılmamalıdır.

BRUFEN®, şiddetli kalp yetmezliği (NYHA Sınıf IV), karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

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

BRUFEN®, hamileliğin 3. trimesterinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

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 Gİ advers etkilerde risk artışına yol açarlar. Bu advers olaylar kullanım sırasında herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

ÖNLEMLER

Genel önlemler:

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken etkili en düşük doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (Bölüm 4.2'ye 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 ağırlı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanabilirliğini azaltabilir.

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:

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi BRUFEN® enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir, uygun tedavinin başlatılmasının gecikmesine ve dolayısıyla enfeksiyonun sonucunun kötüleşmesine neden olabilir. Bu durum bakteriyel toplumsal kökenli pnömonide ve su çiçeğine bağlı bakteriyel komplikasyonlarda gözlenmiştir. Enfeksiyona bağlı görülen ateş veya ağrının giderilmesi için ibuprofen uygulandığında, enfeksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. Hastane dışı ortamlarda, semptomların devam etmesi veya kötüleşmesi halinde doktora danışılmalıdır.

Artan ülserasyon veya kanama riski nedeniyle BRUFEN®'in, siklooksijenaz-2 enziminin seçici inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Düzenli analjezik ilaç kullanımına rağmen (veya bu nedenle) sık veya her gün baş ağrısı çeken hastalarda ilaç aşırı kullanımına bağlı baş ağrısı (MOH) tanısından şüphelenilmelidir.

Aşırı ilaç kullanımına bağlı baş ağrısı olan hastalarda baş ağrısı analjezik dozu artırılarak tedavi edilmemelidir. Bu gibi durumlarda analjezik kullanımı kesilmelidir.

İbuprofen dahil olmak üzere NSAİİ'lerle birlikte aşırı alkol tüketimi, muhtemelen aditif etkiye bağlı olarak gastrointestinal kanama gibi gastrointestinal sistem üzerinde veya merkezi sinir sisteminde olumsuz etki riskini artırabilir.

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 bozukluğunu düşündüren semptom ve/veya bulguları 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 ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse 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 GİS 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 belirtisi veya semptomu gösterirlerse hemoglobin veya hematokritlerini kontrol ettirmelidir.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve NSAİİ kullanımının 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 önceden astımı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Yaşlılar:

Yaşlı hastalarda NSAİİ'lere karşı artan sıklıkta advers reaksiyon (özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

Dehidrate çocuklarda ve adolesanlarda böbrek yetmezliği riski vardır.

Solunum bozuklukları ve aşırıduyarlılık reaksiyonları:

BRUFEN® bronşiyal astım, kronik rinit veya alerjik hastalık öyküsü olan veya önceden geçirmiş olan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu gibi hastalarda ibuprofenin bronkospazm, ürtiker veta anjiyodeme neden olduğu bildirilmiştir.

UYARILAR

Kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği:

NSAİİ kullanımı prostaglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya neden olabilir ve böbrek yetmezliğini hızlandırabilir. Çeşitli benzer ağrı kesicilerin sürekli eş zamanlı alımı bu riski daha da artırır. Bu durum için en büyük risk altındaki hastalar böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, diüretik kullananlar ve yaşlılardır. Bu hastalarda en düşük etkin doz mümkün olabilecek en kısa sürede kullanılmalıdır ve özellikle uzun dönem kullananlarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

BRUFEN® kalp yetmezliği veya hipertansiyon öyküsüne sahip hastalara dikkatle verilmelidir, çünkü ibuprofen uygulamasıyla ödem olguları bildirilmiştir.

Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

Hipertansiyon ve/veya hafif ile orta derecede konjestif kalp yetmezliği hikayesi olan hastaların uygun şekilde izlenmesi ve hastalara kendi durumlarına ilişkin önerilerde bulunulması gereklidir, çünkü NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiştir.

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının, arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard infarktüsü ya da inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bütünüyle ele alındığında, epidemiyolojik çalışmalar düşük doz ibuprofenin (örn. ≤ 1200 mg/gün), arteriyel 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 hastalarda sadece dikkatli bir değerlendirmeden sonra ibuprofen tedavisi uygulanmalıdır ve yüksek dozlardan (2400 mg/gün) kaçınılmalıdır. Ayrıca, kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara kullanımı) olan hastalarda, özellikle yüksek doz ibuprofen (2400 mg/gün) gerektiren durumlarda, uzun dönem bir tedaviye başlamadan önce 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 tanımlanır.

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 olabileceğini 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 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.

Koroner arter bypass 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. Her iki şekilde de kardiyovasküler olayların görülme sıklığının artmasına yol açabilirler. Tiazid ya da loop diüretikleri alan hastalar NSAİİ kullanırken bu ilaçların kullandıkları 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 bildirilmiştir. 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 (Gİ) 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 NSAİİ'lerin 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 olay raporlarının çoğu spontan ve 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 veya aspirin gibi anti-trombosit ajanlar gibi ülserasyon veya kanama riskini artırabilen ilaçları eşzamanlı alan hastalar uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel bir advers Gİ olay riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süre boyunca en düşük etkili 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.

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

Böbrekler üzerindeki etkiler:

Önemli ölçüde dehidratasyonu olan hastalarda ibuprofen tedavisi başlatılırken 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.

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 alan hastalarda renal tübüler asidoz ve hipokalemi meydana gelebilir.

İleri böbrek yetmezliği:

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

Anafilaktik 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.

SLE ve karışık bağ doku hastalığı:

Sistemik lupus eritematosus (SLE) ve karışık bağ doku hastalığı olan hastalarda aseptik menenjit riski artabilir (aşağı ve Bölüm 4.8' e bakınız).

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs):

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar), ekzfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN), Eozinofili ve Sistemik Semptomların Eşlik Ettiği İlaç Reaksiyonu (DRESS sendromu) dahil olmak üzere ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) ve hayatı tehdit eden veya ölümcül olabilen akut jeneralize ekzantematöz püstülozun (AGEP) ibuprofen kullanımıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların çoğu ilk ay içinde meydana gelmiştir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomların ortaya çıkması durumunda ibuprofen derhal kesilmeli ve (uygun olduğu şekilde) alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

İstisnai durumlarda su çiçeği, ciddi cilt ve yumuşak doku enfeksiyon komplikasyonlarının kaynağı olabilir. Bugüne kadar, NSAİİ'lerin bu enfeksiyonların kötüleşmesine katkıda bulunan rolü göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle su çiçeği olması durumunda ibuprofen kullanımının bırakılması düşünülebilir.

Hematolojik etkiler:

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

Hamileler:

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

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 alta 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.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bazı hastalarda etkileşimler bildirildiği için, aşağıdaki ilaçların herhangi birisiyle tedavi edilmekte olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Aminoglikozitler: NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir.

Anti-hipertansifler, beta-blokerler ve diüretikler: NSAİİ'ler, ACE inhibitörleri , anjiyotensin-II reseptör antagonistleri, beta-blokerler ve diüretiklerin etkisini azaltabilir.

Diüretikler ayrıca NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini de 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 artmış akut böbrek yetmezliği 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 (SSRİler): 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).

Dikumarol grubu: NSAİİ grubu ilaçlar 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 görülebilir (bkz. Bölüm 4.4). NSAİİ'ler, trombosit fonksiyonunu inhibe ettikleri için tiklopidin gibi antitrombosit ajanlarla kombine edilmemelidir.

Aspirin (Asetil salisilik asit): [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 eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetil salisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini yarışmalı (kompetitif) olarak inhibe edebileceğini

göstermektedir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler bulunmasına rağmen, ibuprofenin uzun süreli ve sürekli kullanımının, düşük doz asetil salisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Nadiren kullanımla klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

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

Kardiyak glikozidler: NSAİİ'ler kardiyak yetmezliğini alevlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazmada kardiyak glikozid düzeylerini artırabilirler.

Kinolon türevi antibiyotikler: Hayvan verileri, NSAİİ'lerin, kinolon antibiyotikleriyle ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğine işaret etmektedir. NSAİİ ve kinolonları birlikte alan hastalarda konvülsiyon gelişme riski artabilir.

Diğer analjezikler ve COX-2 inhibitörleri: Advers etkilerin riskini artırabileceğinden, COX-2 selektif inhibitörleri dahil iki veya daha fazla NSAİİ'nin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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): NSAİİ'ler, muhtemelen prostaglandin sentezi inhibisyonu aracılığıyla, furosemid ve bumetanidin diüretik etkisini yok edebilir. Ayrıca tiyazidlerin 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.

Kortikosteroidler: NSAİİ'ler ile gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış meydana gelir (bkz. Bölüm 4.4).

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.

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

NSAİİ'lerin tavşan böbrek örneklerinde metotreksat birikimini 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.

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

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.

Sülfonilüre: NSAİİ'ler sülfonilüre tedavilerini potansiyalize edebilirler. Sülfonilüre tedavisi görmekle olan hastalarda ibuprofen kullanımı ile seyrek olarak hipoglisemi rapor edilmiştir.

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.

Zidovudin: NSAİİ'ler zidovudin ile beraber verildiğinde hematolojik toksisite riskinde artış meydana gelir. Eş zamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hematoma ve hemartroz riskinde artışa ilişkin belirti bulunmaktadır.

CYP2C9 İnhibitörleri: İbuprofenin, CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, ibuprofene (CYP2C9 substratı) maruziyeti artırabilir. Vorikonazol ve flukonazol (CYP2C9 inhibitörleri) ile yapılan bir çalışmada, yaklaşık % 80-100 oranında artmış bir S(+)-ibuprofen maruziyeti gösterilmiştir. Özellikle yüksek dozdaki ibuprofenin vorikonazol veya flukonazol gibi potent CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması durumunda, ibuprofen dozunun düşürülmesi düşünülmelidir.

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 hamileliği 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 risk % 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

Sonuç olarak, BRUFEN® gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

Gebeliğin özellikle son dönemlerinde diğer NSAİİ'ler gibi duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabilir. 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. Fakat 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

BRUFEN®, baş dönmesi, uyuşukluk, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi yan etkilere neden 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

Gastrointestinal hastalıklar

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

İmmün sistem bozuklukları

NSAİİ kullanımı sonrası aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bunlar (a) spesifik olmayan alerjik reaksiyon ve anafilaksi, (b) astım, şiddetli astım, bronkospazm veya dispne içeren solunum yolu reaktivitesi veya (c) pruritus, ürtiker, purpura, anjiyoödem ve çok nadiren eritema multiforme, büllöz dermatozlar (Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil) gibi farklı tiplerde döküntüler ve çeşitli deri bozukluklarından oluşabilir.

Kalp ve damar hastalıkları

NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olayların (ör. miyokard infarktüsü veya felç gibi) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Rinit ve aseptik menenjit bildirilen olguların çoğunda boyun tutulması, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, ateş veya oryantasyon bozukluğu semptomlarıyla birlikte altta yatan bir otoimmün hastalık (özellikle sistemik lupus eritematozus ve ilişkili bağ dokusu hastalıkları) söz konusudur (bkz. Bölüm 4.4).

NSAİİ 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 (ayrıca bkz. Enfeksiyon ve enfestasyonlar).

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	Kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü (ayrıca 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 kolitin

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etki
		alevlenmesi
Hepato-biliyer 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 (örn. tubulointerstisyel 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

Çocuklar veya yetişkinlerde 100 mg/kg'ın altındaki dozlarda genellikle toksisite belirtileri ve semptomları gözlenmemiştir. Bununla birlikte bazı olgularda destekleyici bakım gerekebilir. 400 mg/kg veya daha fazla doz alımının ardından çocuklarda toksisite belirtileri ve semptomlarının ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Semptomlar

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

En sık bildirilen semptomlar bulantı, kusma, karın ağrısı, letarji ve baş dönmesidir. Merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri, baş ağrısı, kulak çınlaması, sersemlik, konvülsiyon ve bilinç kaybıdır. Nistagmus, metabolik asidoz, hipotermi, renal etkiler, gastrointestinal kanama, koma, apne, diyare ile birlikte MSS ve solunum sistemi depresyonu da seyrek olarak bildirilmiştir. Dezoryantasyon, eksitasyon, bayılma ve hipotansiyon, bradikardi ve taşikardi dahil kardiyovasküler toksisite bildirilmiştir. Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz oluşabilir ve muhtemelen dolaşımdaki pıhtılaşma faktörlerinin etkileri ibuprofen ile engellenebileceği için protrombin zamanı/INR uzayabilir. Önemli aşırı doz alımlarında böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı olasıdır. Büyük miktarda aşırı doz alımları birlikte başka ilaç alınmaması durumunda iyi tolere edilmektedir.

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

Hastalara gerektiği şekilde semptomatik tedavi uygulanır. Potansiyel olarak toksik miktarda alımın ardından bir saat içinde aktif kömür düşünülmelidir. Alternatif olarak yetişkinlerde, potansiyel olarak hayatı tehdit eden düzeyde aşırı doz alımın ardından bir saat içerisinde 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 uzayan konvülsiyonlar, intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir. Hastanın klinik durumuna göre diğer önlemler uygulanabilir.

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

DeneySEL 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 uyarlanması belirsizlikler olmasına rağmen, ibuprofenin düzenli, uzun süreli kullanımının düşük doz asetilsalisilik asitin kardiyoprotekrif 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:

Yavaş salımlı BRUFEN® ile konvansiyonel salımlı 400 mg tabletin farmakokinetik profili karşılaştırıldığında, yavaş salımlı tabletin, konvansiyonel salımlı tablete ait plazma doruk ve çukur değişimleri azalttığı ve 5, 10, 15 ve 24 saatte daha yüksek ilaç seviyeleri sağladığı görülmüştür.

Çeşitli çalışmalarda, BRUFEN®, açlık durumunda alındığında doruk plazma konsantrasyonunun iki katına çıktığı gösterilmiştir.

Dağılım:

İbuprofen, plazma proteine yüksek oranda bağlanır. Konvansiyonel salımlı tablet ile karşılaştırıldığında eğri altında kalan alan (EAA) hemen hemen aynıdır.

Biyotransformasyon:

İbuprofen karaciğerde iki inaktif metabolite metabolize olur. Bu metabolitler değişmemiş ibuprofen ile birlikte böbreklerden bu şekilde veya konjugatları şeklinde atılır.

Eliminasyon:

Böbreklerden atılma hızlı ve tamdır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak iki saattir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Genç ve yaşlı hastalar arasında ortalama plazma profilleri ve doz öncesi plazma düzeyleri açısından büyük farklar gözlenmemiştir.

Daha ayrıntılı bilgi için bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Belirtilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Ksantan zankı
Povidon K-30
İzopropil alkol*
Stearik asit
Kolloidal susuz silika

Kaplama maddesi:

Hipromelloz 6mPa.s
Hipromelloz 5mPa.s
Talk
Titanyum dioksit
Endüstriyel metil alkol*
Saf su*

*Bitmiş üründe bulunmamaktadır.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Serin ve kuru bir yerde, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

14 ve 28 film tabletlik PVC/PVDC/Aluminyum blisterlerde.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"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, 34768 Ümraniye –İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

111/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.11.2001

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ