

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İBU Pharma Bios 600 mg değiştirilmiş salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet, 600 mg ibuprofen içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir) 50 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Değiştirilmiş salımlı tablet

Oblong, her iki yüzü ortadan çentikli, beyaz tabletler. Tabletler eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İBU ,

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:

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.

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. 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:

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

Jüvenil romatoid artrit'te, bölünmüş dozlar halinde vücut ağırlığı başına 40 mg/kg dozuna kadar alınabilir.

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 düşük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Hasta, gastrointestinal (Gİ) kanama ihtimaline karşı düzenli olarak izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İBU,

- 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,
- şiddetli kalp yetmezliğinde (NYHA Sınıf IV),
- şiddetli böbrek yetmezliğinde (glomerular filtrasyon<30mL/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 İBU, daha önce, aspirin veya diğer NSAİİ’lere karşı astım, rinit, ürtiker, 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).

İBU, 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.

-İBU 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).

İBU'nun 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, tedavileri yavaş yavaş azaltmalıdır.

İBU'nun [ateş ve] inflamasyonu 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.

NSAİİ kullanımı ile birlikte aktif madde ile ilişkili ve özellikle gastrointestinal sistem veya merkezi sinir sistemine etki eden istenmeyen etkiler eş zamanlı alkol tüketimi ile artabilir.

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

Bozulmuş kadın doğurganlığı

İBU kullanımı kadın doğurganlığını bozabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalmakta güçlük çeken veya kısırlık araştırması yapılan kadınlarda İBU 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

İBU 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 ve 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 belirtileri olan veya anormal karaciğer testi meydana gelen bir hasta, İBU ile tedavisi sırasında daha şiddetli bir hepatikreaksiyon gelişimine dair kanıtlar açısından değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse veya sistemik belirtiler (örn., eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa, İBU kesilmelidir.

Hematolojik etkiler

İBU 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. İBU 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 İBU 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 nosteroidal antiinflamatuvar ilaçlar arasında bronkospazm dahil çapraz reaktivite bildirildiği için, İBU, aspirin duyarlılığının bu formunun bulunduğu hastalara uygulanmamalı ve astımı olan hastalarda dikkatli 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 dozu kullanın ve özellikle uzun süreli tedavi gören hastalarda böbrek fonksiyonunu izlenmelidir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.3).

İbuprofen uygulamasına bağlı olarak ödem bildirildiğinden, kalp yetmezliği veya hipertansiyon öyküsü olan hastalara İBU 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 arteriyel trombotik olay (miyokard infarktüsü veya inme) riski artışı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Genel olarak epidemiyolojik veriler, 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 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.

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 alarında 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 riskini azalttığına dair tutarlı bir kanıt yoktur. Aspirin ve bir NSAİİ'nin eşzamanlı kullanımı, ciddi GI 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:

İBU 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 tedavilere cevap verme oranları düşebilir. İBU da 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 İBU dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler- hemoraji, ülserasyon, ve perforasyon riski

İBU dahil tüm NSAİİ'ler ölümcül olabilecek inflamasyon, kanama, 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 NSAİİ 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 GI 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 arttırması 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 GI kanaması 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 GI olaylarının çoğu spontan raporları yaşlı veya güçten düşmüş hastalardadır ve bu nedenle bu popülasyonun tedavisinde özel dikkat gösterilmelidir.

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

Oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ya da aspirin gibi antitrombosit ilaçlar gibi ülserasyon ya da kanama riskini artırabilecek 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 GI olayı riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süre boyunca en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Hastalar ve doktorlar, NSAİİ tedavisi sırasında GI ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları konusunda tetikte kalmalı ve ciddi bir GI advers olaydan şüpheleniliyorsa derhal ek değerlendirme ve tedaviye başlanmalıdır. Bu, ciddi bir GI 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 GI kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir, her iki ilacı birlikte kullananların ciddi GI 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 ADE 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).

İleri böbrek hastalığı

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

Anafilaktoid Reaksiyon

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, İBU'ya önceden bilinen maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir. Aspirin triadı olan hastalara İBU 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

İbuprofen, trombosit oluşumunu inhibe ederek kanama süresinin uzamasına yol açabilir.

Solunum hastalıkları ve hipersensitive reaksiyonları

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

Deri reaksiyonları

Çok ender durumlarda İBU dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak, eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere, bazıları ölümcül sonuçları olabilen ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu ciddi durumlar belirti olmadan gerçekleşebilir. Hastalarda bu tür reaksiyon riskinin, tedavinin erken dönemlerinde en yüksek olduğu görünmektedir. Olguların büyük bir çoğunluğunda reaksiyonun ortaya çıkışı, tedavinin ilk ayı içinde olmuştur. İbuprofen içeren ürünlerle ilişkili olarak akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) bildirilmiştir. Hastalar, ciddi deri belirtilerinin belirti ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Deri döküntüleri, mukozal lezyonlar ya da diğer hipersensitivite belirtileri belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

İstisnai olarak, ciddi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlu komplikasyonların orijinde varisella olabilir.

Bugüne kadar, bu enfeksiyonların kötüleşmesinde NSAİİ'lerin rolünün katkısı göz ardı edilememektedir. Bu nedenle, varicella söz konusu olduğunda İBU kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Altta yatan enfeksiyon semptomlarının maskelenmesi

İBU 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 İBU 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, İBU duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabileceğinden kullanımdan kaçınılmalıdır.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz – galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İBU ile aşağıdaki ajanların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır:

Dikumarol grubu: NSAİİ 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 (Bkz. Bölüm 4.4). NSAİİ'ler, trombosit fonksiyonu inhibe ettikleri için tiklopidin gibi antitrombosit ajanlarla kombine edilmemelidir.

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

NSAİİ'lerin tavşan böbrek dilimlerinde metotreksat birikimini kompetitif olarak inhibe ettiğibildirilmiştir. Bu, metotreksatın toksisitesiniartırabileceklerini 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 riskidikkate 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): [İBU aspirin ile birlikte verildiğinde, serbest İBU klerensi değişmemesine rağmen, İBU'nun 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.

Deneyisel 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 etkinliğinde 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 etkinliğini düşürmediğini göstermektedir.

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

Zidovudin: NSAİİ'ler zidovudin ile beraber verildiğinde hematolojik toksisite riskinde artış. Eş zamanlı 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 ekstrakter: 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 arttığı ve renal klirensin yaklaşık % 20 azaldığı gözlenmiştir. Bu etkiler, NSAİİ tarafından renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır. Uygun ise, lityum dozunu azaltmak adına serum lityum seviyesi sık sık kontrol edilmedikçe

kombinasyondan kaçınılmalıdır. NSAİİ'ler ve lityum aynı anda uygulandığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri açısından dikkatle gözlenmelidir.

ADE inhibitörleri, anjiyotensin-II antagonistleri, antihipertansifler, beta blokerler ve diüretikler: NSAİİ'ler, ADE 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 ADE 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).

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRIler): SSRI ve NSAİİ'lerin her biri gastrointestinal sistem kanaması gibi artmış kanama 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 yüzden, 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, İBU'nun 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 yüzden, 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 süstratı) 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 ve kardiyak malformasyon gastroşizis riskinde bir artışı 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 birinci ve ikinci trimesterinde, kesin olarak gerekli olmadıkça İBU verilmemelidir. İBU 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.

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

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

Prostaglandin sentez inhibitörleri anne ve yenidoğanda gebeliğin sonunda aşağıdakilere neden olabilir:

- Kanama zamanında uzama
- Doğumun gecikmesine ve uzun sürmesine neden olan uterus kontraksiyonlarının inhibisyonu

Gebeliğin özellikle son dönemlerinde duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabileceğinden diğer NSAİİ'ler gibi İBU kullanımdan da kaçınılmalıdır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmaları, gelişim anormalliklerine dair kanıt göstermemiştir. Bununla birlikte, hayvan üreme çalışmaları her zaman insanlarda oluşacak sonucu yansıtmaz. Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü yürütülen bir çalışma mevcut değildir.

Sonuç olarak, İBU gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

İbuprofen anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak, İBU'nun 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 İBU'nun ciddi advers reaksiyon potansiyelinin bulunması nedeniyle, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak, emzirmeyi bırakma veya ilacı bırakma konusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

İbuprofen kullanılması 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 çapta etki eder.

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

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 arteriyel 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 GI 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 hemoraj, 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 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 miks bağ dokusu hastalığı gibi mevcut otoimmün bozuklukları olan hastalarda) (Bkz. bölüm 4.4).

NSAİİ'lerin kullanımına denk gelen enfeksiyonla ilişkili inflamasyonların alevlenmesi tarif edilmiştir.

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 ve yumuşal doku enfeksiyonlu komplikasyonlar oluşabilir. Enfeksiyon ile ilişkili inflamasyonların (ör. nekrotizan fasit gelişimi gibi) alevlenmesinin, NSAİİ'lerin kullanımı ile örtüştüğü tarif edilmiştir.

İbuprofen kullanımı ile ilişkisi 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, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	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 hastalıkları	Çok seyrek	Kardiyak yetmezlik, myokard infarktüsü (Bkz. Bölüm 4.4)
Vasküler hastalıkları	Çok seyrek	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Astım, bronkospazm, dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Dispepsi, diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı, flatulans, konstipasyon, melana, hematemez, gastrointestinal hemoraji
	Yaygın olmayan	Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon
	Çok seyrek	Pankreatit
	Bilinmiyor	Crohn hastalığı ve kolit alevlenmesi
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın Olmayan	Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu
	Seyrek	Karaciğer hasarı
	Çok seyrek	Hepatik yetmezlik

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker, kaşıntı, purpura, anjiyoödem, fotosensitivite reaksiyonu
	Çok seyrek	Deri reaksiyonlarının şiddetli formları (ör. eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu dahil büllöz reaksiyonlar ve toksik epidermal nekroliz)
	Bilinmiyor	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu), akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Çeşitli formlarda nefrotoksisite (ör. tubulo-interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
	Seyrek	Ödem

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: 0800 314 00 08; faks: 0312 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 doz aşımı durumunda 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 uyuşukluktur. Merkezi sinir sistemi (CNS) etkileri baş ağrısı, kulak çınlaması, baş dönmesi, konvülsiyon ve bilinç kaybı. Nistagmus, metabolik asidoz, hipotermi, renal etkiler, gastrointestinal kanama, koma, apne, diyare ve CNS ve solunum sistemi depresyonu da seyrek olarak bildirilmiştir. Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz oluşabilir. Oryantasyon bozukluğu, eksitasyon, bayılma ve

hipotansiyon, bradikardi ve taşikardi dahil kardiyovasküler toksisite bildirilmiştir. Önemli doz aşımı durumlarında, böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı mümkündür. Büyük doz aşımaları genellikle başka bir ilaç alınmadığında iyi tolere edilir.

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-inflamatuvar ve anti romatik ürünler, non steroidler; propionik asit türevleri.

ATC kodu: M01AE01

Etki mekanizması

İBU, non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) grubuna aittir. Bu ilaç, jenerik ismi ibuprofen olan propionik asit türevi p-isobutil-hidrotropik asit içerir. İbuprofen analjezik, anti-inflamatuvar ve antipiretik aktiviteye sahiptir. Antifilojistik etkisi aspirin ve indometazin ile karşılaştırılabilir. İbuprofenin farmakolojik etkisi muhtemelen prostaglandin sentezini inhibe etme yeteneği ile ilişkidir. İbuprofen trombosit agregasyonunu geri dönüşlü olarak baskılayarak kanama zamanını uzatır.

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 dozdan sonraki 30 dakika içinde tek doz 400 mg ibuprofen alındığında asetilsalisilik asidin tromboksan oluşumunu veya trombosit agregasyonu oluşumunu azalttığı gözlenmiştir. Klinik duruma bu verilerin uyarlanmasını ilişkin 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 beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

İbuprofen renal prostaglandin sentezini inhibe eder. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip 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 ulaşılır. 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 metabolit ve glukuronik konjugatlar olarak atılır. Çok az miktarda ibuprofen idrarda değişmeden atılır.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik 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 (5mg/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 güvenlik verileri

Geleneksel klinik olmayan çalışmalar yapılmamıştır, ancak Kısa Ürün Bilgisi metnin diğer bölümlerinde yer alan verilerin ötesinde klinik güvenlikle ilgili olduğu düşünülen klinik olmayan hiçbir endişe yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Diffutab baz E2

Laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilmiştir)

Hidroksipropil metilselüloz E50

Silikon dioksit

Talk

Su*

*Bitmiş üründe bulunmaz.

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 tabletlik PVDC/PVC/Al folyo 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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

PHARMA BİOS İLAÇ SAN. A.Ş.

Maslak Mah. Maslak Meydan Sok.

Beybi Giz Plaza A Blok No:1/99

Sarıyer/İSTANBUL

Tel: 0 212 970 25 29

8. RUHSAT NUMARASI

2024/64

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.03.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ