

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRİBEX COLD & FLU 200 mg/30 mg/4 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

İbuprofen..... 200 mg
Psödoefedrin hidroklorür..... 30 mg
Klorfeniramin maleat.....4 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 50 mg
Kroskarmelloz sodyum 30 mg
Sodyum stearil fumarat 4,1 mg
Sodyum lauril sülfat 0,012 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Koyu pembe renkli, yuvarlak, bombeli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Soğuk algınlığı, grip, sinüzit ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonları ile birlikte görülen ateş, burun akıntısı ve nazal konjesyon içeren semptomların giderilmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkin, yaşlı ve 12 yaşın üstündekiler için, semptomlar geçinceye kadar, en fazla 5 gün kullanılmalıdır.

Her 4 veya 6 saatte bir, 1 film kaplı tablet, 24 saatte maksimum 6 film kaplı tablet kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ve böbrek fonsiyonu bozuk olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz.

Geriatrik popülasyon:

60 yaş üzerindeki bireylerde ibuprofene bağlı mide kanaması riski artmaktadır.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gerekli olan en düşük etkin dozun en kısa sürede kullanılması ile en aza indirilebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda GRİBEX COLD & FLU kullanımı kontrendikedir:

- Etkin maddelere, ilacın diğer bileşenlerine veya diğer adrenerjik ilaçlara, antihistaminiklere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- 12 yaş altı çocuklarda,
- Hamile kadınlarda hamileliğin son 3 ayında, (bkz. Bölüm 4.6)
- Emziren anneler (bkz. Bölüm 4.6)
- Daha önce aspirin veya diğer NSAİİ'lara yanıt olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. bronkospazm, astım, rinit, anjiyoödem veya ürtiker) gelişmiş olanlarda,
- Önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunanlarda,
- Önceden geçirilmiş veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı, rekürren peptik ülser veya gastrointestinal kanaması (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama epizodu şeklinde tanımlanan) olanlarda,
- Serebrovasküler veya diğer kanamalar
- Açıklanamayan hematopoetik anormallikler
- Ağır karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh skoru >9),
- Şiddetli hipertansiyon ya da kontrol altına alınamamış hipertansiyon
- Şiddetli akut ya da kronik böbrek hastalığı/böbrek yetmezliği
- Şiddetli kalp yetmezliği olanlarda (NYHA Sınıf IV),
- Ciddi kardiyovasküler hastalığı, koroner kalp hastalığı (kalp hastalığı, hipertansiyon, anjina pectoris), taşikardi, hipertiroidizm, diyabet, feokromasitoma,
- İnme öyküsü veya inme için risk faktörlerinin varlığı (psödoefedrin hidroklorürün a-sempatomimetik aktivitesi nedeniyle);
- Kapalı açılı glokom riski
- Üretroprostatik bozukluklara bağlı idrar retansiyonu riski
- Miyokard infarktüsü öyküsü
- Nöbet öyküsü
- Sistemik lupus eritematozus
- Nazal dekonjestan olarak kullanılan diğer vazokonstriktör ajanların (örn. fenilpropanolamin, fenilefrin ve efedrin) ve metilfenidatın (bkz. Bölüm 4.5) birlikte kullanımı;
- Seçici olmayan Monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (GRİBEX COLD & FLU kullanımından önceki 14 gün içinde MAOI (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil)/RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. Psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İbuprofen:

Kardiyovasküler (KV) risk

- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek 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.

- GRİBEX COLD & FLU koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) riskler

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

Bu ürünün siklo-oksijenaz (COX)-2 selektif inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'lar ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

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).

Semptomlar bu tıbbi ürünle önerilen maksimum tedavi süresinin (yetişkinler için 4 gün ve ergenler için 3 gün) ötesinde devam ederse, alınacak önlemler, özellikle bir antibiyotik tedavisinin olası faydası yeniden değerlendirilmelidir.

Viral kaynaklı olduğundan şüphelenilen akut rinosinüzit, salgın bir bağlamda ortaya çıkan seröz veya püriform rinore ile burun tıkanıklığının hâkim olduğu orta şiddette, bilateral rinolojik semptomlarla tanımlanır. Rinorenin püriform görünümü yaygındır ve sistematik olarak bakteriyel süperenfeksiyona karşılık gelmez.

Sinüs ağrıları, hastalığın ilk günlerinde sinüs mukozasının tıkanmasıyla (akut konjestif rinosinüzit) ilişkilidir ve çoğu zaman kendiliğinden geçer.

Akut bakteriyel sinüzit durumunda antibiyotik tedavisi endikedir.

Psödoefedrin hidroklorür ile ilgili özel uyarılar:

- Dozaj, önerilen maksimum tedavi süresi (yetişkinlerde 4 gün, ergenlerde 3 gün) ve kontrendikasyonlara kesinlikle uyulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

- Hastalara, hipertansiyon, taşikardi, çarpıntı, kardiyak aritmi, bulantı veya baş ağrısının başlaması veya kötüleşmesi gibi herhangi bir nörolojik belirti gelişirse tedavinin kesilmesi gerektiği bildirilmelidir.

- Hastalar önerilen doz ve/veya tedavi süresini aşmamalıdır. Yüksek dozlar sonunda toksisiteye yol açabilir. Sürekli kullanım toleransa yol açarak aşırı doz riskini artırabilir. Hızlı kesilme sonrası depresyon görülebilir.

- İskemik kolit

Psödoefedrin ile bazı iskemik kolit vakaları bildirilmiştir. Psödoefedrin kesilmeli ve ani karın ağrısı, rektal kanama veya diğer iskemik kolit belirtileri gelişirse tıbbi yardım alınmalıdır.

- İskemik optik nöropati

Psödoefedrin ile bazı iskemik optik nöropati vakaları bildirilmiştir. Ani görme kaybı veya skotom gibi görme keskinliğinde azalma durumunda psödoefedrin kesilmelidir.

- Ciddi cilt reaksiyonları

İbuprofen ve psödoefedrin içeren ürünlerle akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) gibi ciddi cilt reaksiyonları görülebilir. Bu akut püstüler döküntü, tedavinin ilk 2 günü içinde ateş ve geniş ödemli eritem üzerinde çoğunlukla foliküler olmayan küçük püstüllerle ortaya çıkabilir ve cilt kıvrımları, gövde ve üst ekstremitelerde lokalizedir. Hastalar dikkatle izlenmelidir. Ateş, eritem veya çok sayıda küçük püstül gibi belirtiler gözlemlenirse, GRİBEX COLD & FLU 200 mg/30 mg/4 mg film kaplı tablet kullanımı durdurulmalı ve gerekirse uygun önlemler alınmalıdır.

- Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) ve geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS)

Psödoefedrin içeren ilaçların kullanımıyla PRES ve RCVS vakaları bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.8). Risk, şiddetli veya kontrol altına alınamayan hipertansiyon veya şiddetli akut ya da kronik böbrek hastalığı/ böbrek yetmezliği bulunan hastalarda artmaktadır. (bkz. Bölüm 4.3). Aşağıda belirtilen semptomların ortaya çıkması halinde psödoefedrin kullanımı bırakılmalı ve acilen tıbbi yardım alınmalıdır; ani şiddetli baş ağrısı veya gök gürültüsü tarzında baş ağrısı (kısa sürede başlayan ve çok kısa sürede en yüksek şiddete ulaşan baş ağrısı), mide bulantısı, kusma, konfüzyon, nöbet ve/veya görme bozuklukları. Bildirilen PRES ve RCVS vakalarının çoğu ilacın kullanımının bırakılması ve uygun tedavi uygulamasının ardından düzelmiştir.

Bu ilacı kullanmadan önce, hastaların şu durumlarda doktorlarına danışması önerilir:

- Hipertansiyon, kalp hastalığı, hipertiroidizm, psikoz veya diyabet.
- Özellikle ergot alkaloid vazokonstriktörler (psödoefedrinin α -sempatomimetik etkisi nedeniyle) dahil olmak üzere antimigren ajanların eşzamanlı kullanımı.
- Sistemik lupus eritematozus ve mikst bağ dokusu hastalığı – aseptik menenjit riski artmıştır (bkz. Bölüm 4.8).
- Nörolojik semptomlar, nöbetler, halüsinasyonlar, davranış bozuklukları, ajitasyon ve uykusuzluk gibi semptomlar, özellikle ateşli dönemde veya aşırı dozda vazokonstriktörlerin sistemik uygulamasından sonra tanımlanmıştır. Bu semptomlar çocuklarda daha sık bildirilmiştir.

Sonuç olarak:

- Epileptojenik eşiği düşürebilecek ilaçlarla, örneğin terpen türevleri, klobutinol, atropin benzeri maddeler ve lokal anestezikler ile birlikte kullanımından veya nöbet öyküsü bulunan durumlarda bu ürünün kullanımından kaçınılması önerilir;
- Tüm vakalarda önerilen doza sıkı sıkıya uyulması ve bu ürünün diğer vazokonstriktörler içeren ilaçlarla birlikte alınması durumunda aşırı doz riskleri konusunda hastalara bilgi verilmesi önerilir.

Üretraprostatik bozukluğu olan hastalar, dizüri ve idrar retansiyonu gibi semptomlar geliştirmeye daha yatkındır.

Yaşlı hastalar merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkilere daha duyarlı olabilir.

Psödoefedrin hidroklorür ile ilgili kullanım önlemleri:

- Uçucu halojenli anesteziklerin kullanılacağı planlı ameliyat geçirecek hastalarda akut hipertansiyon riski nedeniyle bu ürünün ameliyattan birkaç gün önce kesilmesi tercih edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).
- Sporculara, psödoefedrin hidroklorür ile tedavinin doping testlerinde pozitif sonuçlara yol açabileceği bildirilmelidir.
- 60 yaş üzerindeki hastalarda, hipertansiyonu, hipertiroidizmi, diabetes mellitusu,

kardiyovasküler hastalığı, iskemik kalp hastalığı, glokomu veya prostat hipertrofisi (hiperolazisi) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır. 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

- Psödoefedrin hidroklorür içeriği nedeniyle aşağıdaki durumlar kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3): Şiddetli kardiyovasküler bozukluklar, koroner kalp hastalığı (kalp hastalığı, hipertansiyon, angina pectoris), taşikardi, hipertiroidizm, tiroid fonksiyon bozuklukları diyabet, feokromositoma, inme öyküsü veya inme için risk faktörleri, miyokard enfarktüsü öyküsü.

Serolojik testlere müdahale

Psödoefedrin, nöroendokrin tümörlerde iobenguane I-131 alımını azaltma potansiyeline sahiptir ve bu nedenle sintigrafi ile etkileşime girebilir.

İbuprofen ile ilgili özel uyarılar:

- Bronkospazm, bronşiyal astım veya alerjik hastalık öyküsü olan hastalarda tetiklenebilir. Astım vakalarında doktora danışmadan ürün kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

- İbuprofen, özellikle asetilsalisilik aside alerjisi olan hastalarda ciddi bir alerjik reaksiyona neden olabilir. Semptomlar ürtiker, yüz şişmesi, astım (hırıltı), şok, ciltte kızarıklık, döküntü veya ateşli veya ateşsiz kabarcıklar içerebilir.

- Kronik rinit, kronik sinüzit ve/veya nazal polipozis ile ilişkili astımı olan hastalar, asetilsalisilik asit ve/veya NSAİİ alırken daha yüksek alerjik reaksiyon riski taşır. GRİBEX COLD & FLU 200 mg/30 mg/4 mg film kaplı tabletlerin uygulanması, özellikle asetilsalisilik asit veya bir NSAİİ'ye alerjisi olan bazı hastalarda akut astım atağını tetikleyebilir (bkz. Bölüm 4.3).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları ayrıca Kounis sendromuna kadar ilerleyebilir; bu, miyokard enfarktüsüne yol açabilen ciddi bir alerjik reaksiyondur. Bu tür reaksiyonların belirtileri, ibuprofene karşı alerjik reaksiyonla ilişkili göğüs ağrısını içerebilir.

- Gastro-intestinal etkiler:

Gastro-intestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi ölümcül olabilen etkiler, tüm NSAİİ'ler ile tedavi sırasında herhangi bir zamanda, uyarıcı semptomlar olsun ya da olmasın veya önceden bir gastrointestinal olay öyküsü olmaksızın bildirilmiştir.

Ölümcül olabilen gastro-intestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon riski, artan NSAİİ dozlarıyla, ülser öyküsü olan hastalarda, özellikle kanama veya perforasyon ile karmaşılaşmışsa (bkz. Bölüm 4.3) ve yaşlılarda daha yüksektir. Bu hastalar tedaviye mevcut en düşük doz ile başlamalıdır. Koruyucu ajanlarla (örneğin, misoprostol veya proton pompa inhibitörleri) kombinasyon tedavisi bu hastalar için ve düşük doz asetilsalisilik asit veya gastro-intestinal riski artırabilecek diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalar için de düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Gastrointestinal toksisite öyküsü olan hastalar, özellikle yaşlı hastalar, tedavinin ilk aşamalarında özellikle gastrointestinal kanama gibi alışılmadık karın semptomlarını bildirmelidir.

Oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, SSRI'lar veya asetilsalisilik asit gibi antiplatelet ajanlar gibi ülserasyon veya kanama riskini artırabilecek eşzamanlı ilaçları alan hastalarda özel dikkat önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

GRİBEX COLD & FLU 200 mg/30 mg/4 mg film kaplı tabletlerle tedavi sırasında gastro-intestinal kanama veya ülserasyon olursa tedavi derhal kesilmelidir. (bkz. Bölüm 4.3).

NSAİİ'ler, gastro-intestinal hastalık öyküsü olan (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) hastalara dikkatle verilmelidir, çünkü bu durum kötüleşebilir (bkz. Bölüm 4.8).

- Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler:

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda ibuprofen kullanımının (2400 mg/gün) arteriyel trombotik olaylar (örneğin miyokard enfarktüsü veya inme) riskinde küçük bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak, epidemiyolojik çalışmalar, düşük doz ibuprofenin (örneğin, ≤ 1200 mg/gün) arteriyel trombotik olaylar riskini artırdığına işaret etmemektedir.

Kontrolsüz hipertansiyonu, konjestif kalp yetmezliği (NYHA II-III), iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar, ibuprofen ile sadece dikkatle değerlendirilerek tedavi edilmelidir ve yüksek dozlardan (2400 mg/gün) kaçınılmalıdır.

Kardiyovasküler olay risk faktörlerine (örneğin, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara) sahip hastalarda özellikle yüksek doz ibuprofen (2400 mg/gün) gerektiğinde uzun süreli tedaviye başlamadan önce dikkatle değerlendirme yapılmalıdır.

GRİBEX COLD & FLU 200 mg/30 mg/4 mg film kaplı tabletlerle tedavi edilen hastalarda Kounis sendromu vakaları bildirilmiştir. Kounis sendromu, koroner arterlerin daralmasıyla ilişkili alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonuna ikincil olarak gelişen kardiyovasküler semptomlar olarak tanımlanır ve miyokard enfarktüsüne yol açabilir.

- Bu ilacı kullanmadan önce, hastaların kan pıhtılaşma bozukluğu durumunda doktorlarına danışmaları önerilir.

- İlaç aşırı kullanımı baş ağrısı (MOH):

Baş ağrısı için herhangi bir ağrı kesicinin uzun süreli kullanımı, baş ağrılarını daha da kötüleştirebilir. Bu durum yaşanır veya şüphelenilirse tıbbi yardım alınmalı ve tedavi kesilmelidir. Baş ağrısı ilaçlarının düzenli kullanımına rağmen (veya bu nedenle) sık veya günlük baş ağrısı olan hastalarda ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı (MOH) tanısından şüphelenilmelidir.

- NSAİİ'lerin kullanımı sırasında alkolün eşzamanlı tüketimi, özellikle gastrointestinal sistem veya merkezi sinir sistemi ile ilgili istenmeyen etkileri artırabilir.

- Ciddi cilt reaksiyonları (SCARs):

Eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN), Eozinofili ve Sistemik Semptomlar ile İlaç Reaksiyonu (DRESS sendromu) ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil olmak üzere yaşamı tehdit edebilecek veya ölümcül olabilecek ciddi cilt reaksiyonları ibuprofen kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların çoğu ilk ay içinde meydana gelmiştir.

Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa ibuprofen hemen kesilmeli ve uygun olduğunda alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

- Altta yatan enfeksiyonların belirtilerinin maskeleye

Enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir ve bu durum uygun tedavinin gecikmesine ve enfeksiyonun seyrinin kötüleşmesine yol açabilir. Bu durum, bakteriyel toplum kaynaklı pnömoni ve varisella'ya bağlı bakteriyel komplikasyonlarda gözlemlenmiştir. GRİBEX COLD & FLU 200 mg/30 mg/4 mg film kaplı tabletin enfeksiyonla ilişkili ateş veya ağrı tedavisi için kullanılması durumunda enfeksiyonun izlenmesi önerilir. Hastane dışı ortamda, semptomlar devam eder veya kötüleşirse hasta bir doktora danışmalıdır.

İbuprofen ile ilgili kullanım önlemleri

- Yaşlılar: İbuprofenin farmakokinetiği yaşa göre değişmez; yaşlılarda doz ayarlaması gerekli değildir. Ancak yaşlı hastalar, özellikle ölümcül olabilen gastro-intestinal kanama ve perforasyon gibi NSAİİ ile ilgili istenmeyen etkilerin sıklığı arttığı için dikkatle izlenmelidir.

- Peptik ülser, hiatal herni veya gastrointestinal kanama gibi gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalara ibuprofen uygulanırken dikkat ve özel izleme gereklidir.

- Tedavinin başlangıç aşamalarında, kalp yetmezliği olan hastalarda, kronik olarak bozulmuş böbrek veya karaciğer fonksiyonu olan hastalarda, diüretik kullanan hastalarda, büyük cerrahi müdahale sonucu hipovolemik hastalarda ve özellikle yaşlı hastalarda idrar çıkışı ve böbrek fonksiyonlarının dikkatle izlenmesi gereklidir. Dehidrate olan ergenlerde böbrek yetmezliği riski vardır.
- Akut aşırı doz ve ibuprofen ürünlerini yüksek dozlarda (genellikle 4 haftadan uzun süre boyunca önerilen günlük dozu aşan dozlar) alan hastalarda renal tübüler asidoz ve hipokalemi görülebilir.
- Tedavi sırasında görme bozuklukları ortaya çıkarsa tam bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

Klorfeniramin maleat:

Antikolinerjik etkileri olan diğer ilaçlarla ortak olarak, klorfenamin epilepsi, glokom dahil yüksek göz içi basıncı, prostatik hipertrofi, şiddetli hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalık, bronşit, bronşektazi veya astım, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Çocuklarda ve yaşlılarda nörolojik antikolinerjik etkiler ve paradoksal eksitasyon (örn. enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik) görülme olasılığı daha yüksektir.

Klorfenaminin antikolinerjik özellikleri bazı hastalarda uyuşukluk, baş dönmesi, bulanık görme ve psikomotor bozukluğa neden olabilir ve bu durum araç ve makine kullanma becerisini ciddi şekilde etkileyebilir.

Alkolün etkileri artabilir ve bu nedenle eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.

Antihistaminik içeren öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları da dahil olmak üzere diğer antihistaminik içeren ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır.

GRİBEX COLD & FLU laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her film kaplı tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İbuprofen ile eşzamanlı kullanım:

Olası Reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'ler, salisilatlar ve COX-2 seçici inhibitörleri dahil:

Birden fazla NSAİİ'nin eşzamanlı uygulanması, sinerjistik bir etki nedeniyle gastrointestinal ülserler ve kanama riskini artırabilir. Bu nedenle ibuprofenin diğer NSAİİ'ler ile birlikte kullanımı önlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Digoksin:

Bu ürünün digoksin preparatları ile eşzamanlı kullanımı bu tıbbi ürünlerin serum seviyelerini artırabilir. Serum-digoksin kontrolü, uygun kullanımda (maksimum 4 gün) genellikle gerekli değildir.

Kortikosteroidler:

Gastrointestinal sistemde istenmeyen reaksiyonlar riskini, özellikle ülserasyon veya kanama riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.3).

Antitrombosit ajanlar:
Artmış gastrointestinal kanama riski (bkz. Bölüm 4.4).

Asetilsalisilik asit: İbuprofenin asetilsalisilik asit ile eşzamanlı kullanımı genellikle önerilmez, çünkü istenmeyen etkilerin artması riski vardır.

Deneyisel veriler, ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonundaki etkisini rekabetçi olarak inhibe edebileceğini öne sürmektedir. Bu verilerin klinik duruma ekstrapolasyonu konusunda belirsizlikler olsa da düzenli ve uzun süreli ibuprofen kullanımının düşük doz asetilsalisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği ihtimali göz ardı edilemez. Ara sıra ibuprofen kullanımı için klinik olarak anlamlı bir etki olası görülmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Antikoagülanlar: (örn. varfarin, tiklopidin, klopidoğrel, tirofiban, eptifibatid, abciximab, iloprost).

NSAİİ'ler olarak ibuprofen, antikoagülanların etkisini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Fenitoin: Bu ürünün fenitoin preparatları ile eşzamanlı kullanımı bu tıbbi ürünlerin serum seviyelerini artırabilir. Serum-fenitoin seviyelerinin kontrolü, uygun kullanımda (maksimum 4 gün) genellikle gerekli değildir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler):
Artmış gastrointestinal kanama riski (bkz. Bölüm 4.4).

Lityum: Bu ürünün lityum preparatları ile eşzamanlı kullanımı bu tıbbi ürünlerin serum seviyelerini artırabilir. Serum-lityum kontrolü, uygun kullanımda (maksimum 4 gün) genellikle gerekli değildir.

Probenesid ve sulfinpirazon: Probenesid veya sulfinpirazon içeren tıbbi ürünler ibuprofenin atılımını geciktirebilir.

Diüretikler, ADE inhibitörleri, beta-reseptör blokerleri ve anjiyotensin-II antagonistleri: NSAİİ'ler, diüretiklerin ve diğer antihipertansif tıbbi ürünlerin etkisini azaltabilir. Bazı böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda (örneğin, dehidrate olan hastalar veya böbrek fonksiyonu bozulmuş yaşlı hastalar), ADE inhibitörü, beta reseptör blokerleri veya anjiyotensin-II antagonistleri ile siklooksijenaz inhibitörlerinin eşzamanlı uygulanması, genellikle geri dönüşümlü olan akut böbrek yetmezliği dahil olmak üzere böbrek fonksiyonlarının daha da bozulmasına yol açabilir. Bu nedenle kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar yeterince hidrasyona sahip olmalı ve eşzamanlı tedavi başlatıldıktan sonra ve periyodik olarak böbrek fonksiyonlarının izlenmesi düşünülmelidir.

Potasyum tutucu diüretikler:

Bu ürünün ve potasyum tutucu diüretiklerin eşzamanlı uygulanması hiperkalemiye yol açabilir (serum potasyum seviyesinin kontrolü önerilir).

Metotreksat:

Bu ürünün metotreksat uygulamasından 24 saat önce veya sonra uygulanması, metotreksat konsantrasyonlarının artmasına ve toksik etkisinin yükselmesine yol açabilir.

Siklosporin:

Siklosporine bağı böbrek hasarı riski, belirli nonsteroidal antiinflatuar ilaçların eşzamanlı uygulanmasıyla artar. Bu etki, siklosporin ve ibuprofen kombinasyonu için de göz ardı edilemez.

Takrolimus:

İki tıbbi ürün eşzamanlı olarak uygulandığında nefrotoksisite riski artar.

Zidovudin:

Zidovudin ve ibuprofen ile eşzamanlı tedavi gören HIV (+) hemofilik hastalarda hemartröz ve hematoma riskinin arttığına dair kanıtlar vardır.

Sülfonilüreler:

Klinik araştırmalar, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ve antidiyabetiklerle (sülfonilüreler) etkileşim olduğunu göstermiştir. İbuprofen ve sülfonilüreler arasında etkileşim bildirilmemiş olsa da, eşzamanlı alımda kan şekeri değerlerinin kontrol edilmesi önlem olarak önerilir.

Kinolon antibiyotikleri:

Hayvan verileri, NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikleriyle ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğini göstermektedir. NSAİİ'ler ve kinolonları birlikte alan hastalarda konvülsiyon gelişme riski artabilir.

Heparinler;

Ginkgo biloba: Kanama riskinde artış.

Psödoefedrin ile kombinasyon:

Non-selektif MAOI'ler (iproniazid):

Paroksizmal hipertansiyon ve hipertermi, ölümcül olabilir. MAOI'lerin uzun etkisi nedeniyle bu etkileşim, MAOI kesildikten 15 gün sonrasına kadar gerçekleşebilir.

Diğer dolaylı etkili, oral veya burundan alınan sempatomimetikler veya vazokonstriktör ajanlar, α -sempatomimetik ilaçlar, fenilpropanolamin, fenilefrin, efedrin, metilfenidat: Vazokonstriksiyon ve/veya hipertansif kriz riski.

Monoamin oksidaz A'nın geri dönüşümlü inhibitörleri (RIMAs), linezolid, dopaminerjik ergot alkaloidleri, vazokonstriktör ergot alkaloidleri:

Vazokonstriksiyon ve/veya hipertansif kriz riski.

Uçucu halojenli anestezikler:

Ameliyat sırasında akut hipertansiyon riski.

Planlı ameliyatta bu ürünün tedavisi birkaç gün önce kesilmelidir.

Guanetidin, rezerpin ve metildopa:

Psödoefedrinin etkisi azalabilir.

Trisiklik antidepresanlar:

Psödoefedrinin etkisi azalabilir veya artabilir.

Dijitalis, kinidin veya trisiklik antidepresanlar:

Artmış aritmi sıklığı.

Klorfeniramin maleat:

Klorfenamin ve hipnotiklerin veya anksiyolitiklerin eş zamanlı kullanımı sedatif etkilerde artışa neden olabilir, bu nedenle bu ilaçlarla eş zamanlı olarak klorfenamin almadan önce tıbbi tavsiye alınmalıdır.

Klorfenamin fenitoin metabolizmasını inhibe eder ve fenitoin toksisitesine yol açabilir.

Klorfenaminin antikolinergik etkileri MAOI'ler tarafından yoğunlaştırılır (bkz. Bölüm 4.3).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C dir (1. ve 3. trimesterde D'dir).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar doğum kontrolü uygulamalıdır. Gebe kalmayı düşünen kadınlarda GRİBEX COLD & FLU kullanılması durumunda, uygulanacak dozun mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması gerekmektedir.

Gebelik dönemi

Bu tıbbi ürünün gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanımı kontrendikedir.

Birinci ve ikinci trimesterde ise yalnızca kesin olarak gerekli görüldüğü durumlarda ve hekim gözetiminde uygulanmalıdır.

İbuprofen:

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. 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 ibuprofen kullanımı, fetal böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak oligohidramniyoza neden olabilir. Bu durum tedavi başlangıcından kısa bir süre sonra meydana gelebilir ve genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlüdür. Ayrıca, ikinci trimesterde tedavi sonrası duktus arteriyozusun daralmasına ilişkin raporlar vardır ve çoğu tedavi kesildikten sonra düzelmiştir. Bu nedenle, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerinde ibuprofen, açık bir gereklilik olmadıkça verilmemelidir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesin olarak gerekli olmadıkça GRİBEX COLD & FLU verilmemelidir. GRİBEX COLD & FLU, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde bulunan bir kadına

verilmesi mutlaka gerekirse, 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

Anne ve yenidoğanda gebeliğin sonunda aşağıdakilere neden olabilir:

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

Psödoefedrin

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Psödoefedrin hidroklorürün kullanımı, anne rahmindeki uterin kan akışını azaltır; ancak gebelik üzerindeki etkilerine ilişkin klinik veriler yetersizdir.

Psödoefedrin için yeterli veri mevcut değildir. Gebelikte, özellikle birinci trimesterde kullanılmaması önerilir.

Klorfeniramin

Gebe kadınlarda klorfeniramin kullanımı konusunda yeterli veri yoktur, insanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. Üçüncü trimester dönemindeki kullanım yenidoğanlarda veya prematüre doğanlarda reaksiyona sebep olabilir. Bu yüzden doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Sonuç olarak, GRİBEX COLD & FLU gebeliğin ilk ve son trimesterinde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Mevcut kısıtlı çalışmalarda, ibuprofen süte çok düşük konsantrasyonlarda geçmiştir ve süt emen bebeği olumsuz etkileme olasılığı düşüktür. Yine de, ibuprofenin emziren annelerde kullanılması önerilmemektedir.

Psödoefedrin anne sütüne az miktarda geçer, fakat bunun emzirilen bebeklerdeki etki derecesi bilinmemektedir. Ağız yoluyla tek doz psödoefedrin verilen annenin sütüyle 24 saat içinde bunun %0,5-0,7'sinin atılacağı tahmin edilmektedir. GRİBEX COLD & FLU, eğer hekim ilacın emziren anneye sağlayacağı yararın, emzirilen bebek üzerindeki riskini haklı göstereceğine inanıyorsa dikkatle kullanılmalıdır. Psödoefedrin laktasyonu inhibe edebilir, emzirilen bebekte iritabilite ve uyku bozukluğu gelişebilir. Bu nedenle psödoefedrin kullanılmamalıdır.

Klorfeniramin maleat anne sütüne önemli miktarda geçer; bu düzeyde ilacın bebek için zararlı etki oluşturduğu bilinmemekle beraber kullanılmaması önerilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Özellikle psödoefedrinin üreme yeteneği üzerindeki etkisi konusunda bilgi bulunmadığı için hekim tarafından yarar/risk oranı değerlendirilerek kullanılmasına karar verilmelidir.

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.

4.7. Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler

Bu ürünün araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif veya orta düzeyde etkisi olabilir.

Baş dönmesi, halüsinasyon, olağandışı baş ağrısı ile görme veya işitme bozuklukları yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

Bu ilacın tek doz veya kısa süreli kullanımı, genellikle özel bir önlem alınmasını gerektirmez.

GRİBEX COLD & FLU, sersemlik, rahatsızlık, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Eğer bu istenmeyen etkiler görülürse, hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

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 ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İbuprofen ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyonlar gastrointestinal niteliktedir. Peptik ülser, perforasyon veya gastrointestinal kanama, özellikle yaşlılarda bazen ölümcül olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Uygulama sonrasında bulantı, kusma, ishal, gaz, kabızlık, dispepsi, karın ağrısı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolit ve Crohn hastalığının alevlenmesi (bkz. Bölüm 4.4) bildirilmiştir. Daha az sıklıkla gastrit gözlenmiştir. Genel olarak, advers reaksiyon gelişme riski (özellikle ciddi gastrointestinal komplikasyonlar gelişme riski), doz arttıkça ve tedavi süresi uzadıkça artar.

İbuprofen tedavisi sonrasında aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bunlar şunlardan oluşabilir:

- (a) Spesifik olmayan alerjik reaksiyon ve anafilaksi
- (b) Astım, ağırlaşmış astım, bronkospazm veya dispne gibi solunum yolu reaktivitesi
- (c) Çeşitli tiplerde döküntüler, pruritis, ürtiker, purpura, anjiyoödem ve daha nadiren eksfoliyatif ve büllöz dermatozlar (epidermal nekroliz ve eritema multiforme dahil) dahil olmak üzere çeşitli cilt rahatsızlıkları.

İbuprofen tedavisi sırasında mevcut otoimmün bozuklukları (sistemik lupus eritematozus, karma bağ dokusu hastalığı gibi) olan hastalarda, ense sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş veya yönelim bozukluğu gibi aseptik menenjit semptomlarının tek vakaları gözlemlenmiştir.

NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir.

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının, arteriyel trombotik olaylar (örneğin miyokard enfarktüsü veya inme) riskinde küçük bir artışla ilişkili olabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Aşağıdaki advers reaksiyonlar listesi, kısa süreli kullanım için reçetesiz satılan ibuprofen ve psödoefedrin hidroklorür ile yaşananlarla ilgilidir. Kronik rahatsızlıkların tedavisinde, uzun süreli tedavi sırasında ek advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Hastalara, ciddi bir advers ilaç reaksiyonu yaşamaları halinde bu ürünü derhal almayı bırakmaları ve bir doktora danışmaları gerektiği bildirilmelidir.

İbuprofen

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Çok seyrek: Enfeksiyöz iltihapların alevlenmesi (örn. nekrotizan fasiit), Aseptik menenjit (önceden var olan otoimmün hastalıkları (Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), karma bağ dokusu hastalığı) olan hastalarda ense sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş veya oryantasyon bozukluğu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Hematopoetik bozukluklar (anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni, agranülositoz)

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ürtiker, kaşıntı ve astım atakları ile aşırı duyarlılık reaksiyonları (kan basıncında düşüş ile birlikte)

Çok seyrek: Şiddetli yaygın aşırı duyarlılık reaksiyonları, belirtiler yüz ödemi, anjiyoödem, dispne, taşikardi, kan basıncında düşüş, anafilaktik şok olabilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: İştahsızlık, hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar:

Çok seyrek: Psikotik reaksiyonlar, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, ajitasyon, sinirlilik veya yorgunluk gibi merkezi sinir bozuklukları

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar:

Çok seyrek: Çarpıntı, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü

Bilinmiyor: Kounis sendromu

Vasküler hastalıklar:

Çok seyrek: Arteriyel hipertansiyon

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü ya da inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Gastrointestinal rahatsızlık, dispepsi, karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, ishal, kabızlık, nadir durumlarda anemiye yol açan minör gastrointestinal kan kaybı

Yaygın olmayan: Bazen kanama ve/veya perforasyonla seyreden gastrointestinal ülserler, gastrit, ülseratif stomatit, kolit ve Crohn hastalığının alevlenmesi (bkz. Bölüm 4.4)

Çok seyrek: Pankreatit, özofajit, bağırsak diyaframı benzeri darlık

Hepato-biliyer hastalıklar:

Çok seyrek: Hepatik yetmezlik, hepatik disfonksiyon, hepatik hasar, özellikle uzun süreli tedavide, akut hepatit.

Seyrek: Çeşitli cilt döküntüleri

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü

Çok Seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), Eritema multiforme, eksfoliyatif dermatit, alopesi, şiddetli deri enfeksiyonları ve suçiçeği enfeksiyonunda yumuşak doku komplikasyonları dahil olmak üzere şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar)

Bilinmiyor: Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu), akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), fotosensitivite reaksiyonları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Seyrek: Böbrek dokusunda hasar (papiller nekroz) ve kanda yüksek ürik asit konsantrasyonları

Çok seyrek: Serum kreatinininde artış, ödemler (özellikle arteriyel hipertansiyon veya böbrek yetmezliği olan hastalarda), nefrotik sendrom, interstisyel nefrit, akut böbrek yetmezliği veya yetmezliği

Bilinmiyor: Renal kolik, dizüri, renal tübüler asidoz*

*Pazarlama sonrası ortamda, tipik olarak ibuprofen bileşeninin önerilenden daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanımını takiben renal tübüler asidoz ve hipokalemi bildirilmiştir.

Pseudoefedrin:**Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Çok seyrek: Şiddetli yaygın aşırı duyarlılık reaksiyonları, belirtiler yüz ödemi, anjiyoödem, dispne, taşikardi, kan basıncında düşüş, anafilaktik şok olabilir

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Uykusuzluk

Bilinmiyor: Ajitasyon, anksiyete, halüsinasyon, anormal davranışlar, öforik ruh hali, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: Huzursuzluk, titreme

Bilinmiyor: Baş ağrısı, hemorajik inme, iskemik inme, konvülsiyon, somnolans, Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES) (bkz. Bölüm 4.4), Reversible Serebral Vazokonstriksiyon Sendromu (RCVS) (bkz. Bölüm 4.4)

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: İskemik optik nöropati

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Çarpıntı, taşikardi, göğüs ağrısı, aritmi

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Seyrek: Astım alevlenmesi veya bronkospazm ile aşırı duyarlılık reaksiyonu

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Ağız kuruluğu, mide bulantısı

Bilinmiyor: Susuzluk, kusma, iskemik kolit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok seyrek: Döküntü, kaşıntı

Bilinmiyor: Anjiyoödem, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), ürtiker hiperhidrozis dahil ciddi deri reaksiyonu.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: İdrar yapma zorluğu, idrar retansiyonu, dizüri

Klorfeniramin

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Hemolitik anemi dahil kan diskrazileri

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık, anjiyoödem, anafilaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Depresyon, kafa karışıklığı*, uyarılma*, sinirlilik*, kabuslar*

Sinir sistemi hastalıkları*:

Çok yaygın: Sedasyon, somnolans

Yaygın: Dikkat bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi, anormal koordinasyon,

Göz hastalıkları:

Yaygın: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Taşikardi, çarpıntı, kardiyak aritmiler

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Bronşiyal sekresyonlarda kalınlaşma

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Mide bulantısı, ağız kuruluğu,

Bilinmiyor: Dispepsi, kusma, ishal, karın ağrısı

Hepato-biliyer hastalıklar:

Bilinmiyor: Hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Cilt döküntüsü, ürtiker, eksfoliyatif dermatit, ışığa ve güneşe duyarlılık

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Kas seğirmesi, kas güçsüzlüğü, abnormal co-ordination

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: İdrar retansiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Yorgunluk

Bilinmiyor: Göğüs sıkışması

*Çocuklarda ve yaşlılarda nörolojik antikolinerjik etkiler ve paradoksal uyarılma görülme olasılığı daha yüksektir (örn. enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik).

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 (TÜFAM)'ne 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**İbuprofen Toksisitesi**

Daha önce istenmeyen etkiler olarak belirtilen gastrointestinal ve nörolojik semptomlara ek olarak:

Uyuşukluk, nistagmus; kulak çınlaması, hipotansiyon, bilinç kaybı, karın ağrısı, bulantı, kusma, letarji, baş ağrısı, böbrek yetmezliği, renal tübüler asidoz, fulminan karaciğer yetmezliği, bradikardi, taşikardi, atriyal fibrilasyon.

Önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanım veya aşırı doz renal tübüler asidoz ve hipokalemiye neden olabilir.

Ciddi zehirlenme durumunda metabolik asidoz oluşabilir ve muhtemelen dolaşımdaki pıhtılaşma faktörlerinin etkisini bozması nedeniyle protrombin zamanı/INR uzayabilir. Akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı meydana gelebilir.

Tedavi

Spesifik bir antidotu mevcut değildir.

Potansiyel olarak toksik miktarda yutulduktan sonraki bir saat içinde hasta başvurursa, aktif kömürün oral yoldan uygulanması düşünülmelidir.

Elektrolitler kontrol edilmeli ve EKG yapılmalıdır. Kardiyovasküler instabilite ve/veya semptomatik elektrolit dengesizliği durumunda semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

Önerilen dozların üzerinde uzun süreli kullanım, ciddi hipokalemi ve renal tübüler asidoz ile sonuçlanabilir. Belirtiler arasında bilinç seviyesinde azalma ve yaygın kas güçsüzlüğü bulunabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Psödoefedrin hidroklorür Toksisitesi

Bu tıbbi üründe aşırı dozun klinik etkileri, genellikle ibuprofenden ziyade psödoefedrin hidroklorürden kaynaklanır. Bu etkiler, semptomatik sinir sistemi üzerindeki bireysel duyarlılıklara bağlı olarak, alınan doz ile her zaman doğru orantılı değildir. Aşırı doz alımı, bulantı ve kusma ile sonuçlanabilir.

Semptomlar

Merkezi sinir sistemi depresyonu: Örn. sedasyon, apne, siyanoz, koma

Merkezi sinir sistemi uyarılması (çocuklarda daha olası): Örn. uykusuzluk, halüsinasyonlar, konvülsiyonlar, tremor, midriyazis, anksiyete, ajitasyon.

Daha önce belirtilen istenmeyen etkilere ek olarak, aşağıdaki belirtiler ortaya çıkabilir: hipertansif kriz, kardiyak aritmiler, kas güçsüzlüğü ve gerginlik, öfori, heyecan, susuzluk, göğüs ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, ataksi, bulanık görme, hipotansiyon, rabdomiyoliz, hipokalemi, çarpıntı, hipertansiyon ve iskemik bağırsak enfarktüsü.

Klorfeniramin maleat

Semptomlar

Klorfenaminin tahmini öldürücü dozu 25 ila 50 mg/kg vücut ağırlığıdır. Semptom ve bulgular arasında sedasyon, MSS'nin paradoksal uyarılması, toksik psikoz, konvülsiyonlar, apne, antikolinergik etkiler, distonik reaksiyonlar ve aritmiler dahil kardiyovasküler kollaps yer alır.

Tedavi

Kardiyak, solunum, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile sıvı ve elektrolit dengesine özel dikkat gösterilerek semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır. Aşırı doz oral yolla alındıysa, kullanım için herhangi bir kontrendikasyon yoksa ve aşırı doz yakın zamanda alındıysa aktif kömür ile tedavi düşünülmelidir (tedavi, alımdan sonraki bir saat içinde verilirse en etkilidir). Hipotansiyon ve aritmileri şiddetle tedavi edin. MSS konvülsiyonları i.v. diazepam ile tedavi edilebilir.

Ağır vakalarda hemoperfüzyon kullanılabilir

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-inflamatuvar ve anti-romatik ürünler, non-steroidler

ATC kodu: M01AE51

İbuprofen:

İbuprofen, propiyonik asit sınıfına ait bir NSAİİ'dir. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra trombosit fonksiyonu üzerinde kısa etkili inhibitör etkiye sahip bir arilkarboksilik asit türevidir. Tüm bu özellikler, prostaglandin sentezini inhibe etme kabiliyetiyle ilişkilidir.

Bu ürün, bir vazokonstriktör (psödoefedrin hidroklorür) ile analjezik dozda bir NSAİİ (ibuprofen) kombinasyonudur.

DeneySEL veriler, ibuprofenin, düşük doz asetilsalisilik asit ile birlikte kullanıldığında trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini rekabetçi bir şekilde inhibe edebileceğini göstermektedir. Bazı farmakodinamik çalışmalar, 400 mg'lık tek doz ibuprofenin, hemen salınan asetilsalisilik asit dozundan (81 mg) 8 saat önce veya 30 dakika sonra alındığında, asetilsalisilik asidin tromboksan veya trombosit agregasyonu oluşumu üzerindeki etkisinin azaldığını göstermektedir. Bu verilerin klinik duruma yansıtılması konusunda belirsizlikler olsa da düzenli ve uzun süreli ibuprofen kullanımının düşük doz asetilsalisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez.

İbuprofenin ara sıra kullanılmasının klinik açıdan anlamlı bir etki yaratması muhtemel görülmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Psödoefedrin

Psödoefedrin, direkt veya indirekt sempatomimetik aktiviteye sahiptir ve etkili bir üst solunum yolları dekonjestanıdır.

Klorfeniramin maleat

Klorfenamin güçlü bir antihistaminiktir (H₁-antagonisti). Antihistaminikler, dokulardaki histamin-H₁-reseptör bölgelerinin rekabetçi geri dönüşümlü blokajı yoluyla histaminin vücuttaki etkilerini azaltır veya ortadan kaldırır. Klorfenamin ayrıca antikolinergik aktiviteye sahiptir.

Antihistaminikler histamin, prostaglandinler ve lökotrienlerin salınımını önlemek için etki gösterir ve inflamatuvar mediatörlerin göçünü önlediği gösterilmiştir. Klorfenaminin etkileri arasında düz kas üzerindeki histamin inhibisyonu, kapiller geçirgenlik ve dolayısıyla alerji ve anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ödem ve kabarıklığın azaltılması yer alır.

Klorfeniramin maleat alkilamin türevi güçlü bir antihistaminiktir. Antikolinergik aktiviteye de sahiptir. H₁ reseptör antagonisti özelliğinden dolayı üst solunum yolları alerjik hastalıklarının burun akıntısı, göz sulanması, hapşırma gibi alerjik bulgularını geçici olarak ortadan kaldırır. İyi terapötik etkili bir antihistaminiktir. Antihistaminikler semptomatik rahatlık verir, rahatlık ilaç alımı devam ettiği sürece devam eder.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

İbuprofen:

Terapötik dozlarda ibuprofenin farmakokinetiği doğrusaldır.

Absorbsiyon:

Pik serum seviyelerine oral dozlamadan yaklaşık 90 dakika sonra ulaşılır.

Tek oral doz uygulamasıyla, yetişkinlerde pik serum seviyeleri dozla orantılıdır (200 mg doz için C_{maks} 17 ± 3,5 mcg/mL ve 400 mg doz için 30,3 ± 4,7 mcg/mL).

İbuprofenin emilimi gıda alımı ile gecikir.

Dağılım:

İbuprofen birikmez. %99 oranında plazma proteinlerine bağlıdır.

Sinovyal sıvıda ibuprofen, dozlamadan iki ila sekiz saat sonra sabit konsantrasyonlarda geri kazanılır ve sinovyal sıvıdaki C_{maks} , plazma C_{maks} değerinin yaklaşık üçte biri kadardır. Emziren kadınlarda her 6 saatte bir 400 mg ibuprofen dozunun uygulanmasından sonra, anne sütünde geri kazanılan ibuprofen miktarı 24 saatte 1 mg'dan azdır.

Biyotransformasyon:

İbuprofenin herhangi bir enzim indükleyici etkisi yoktur. %90 oranında metabolize olur ve inaktif metabolitlere dönüşür.

Eliminasyon:

İbuprofen esas olarak idrar yoluyla atılır. İbuprofen 24 saat içinde tamamen atılır, %10'u değişmeden ve %90'ı başta glukurono-konjugatlar olmak üzere inaktif metabolitler şeklinde elimine edilir.

Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir.

İbuprofenin farmakokinetik parametreleri yaşlılarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda çok az değişiklik gösterir. Gözlenen değişiklikler dozaj ayarlaması gerektirmez.

Psödoefedrin hidroklorür:

Oral yoldan uygulandığında, psödoefedrin büyük oranda böbrek yoluyla değişmeden atılır (%70 ila %90).

Eliminasyon yarı ömrü idrar pH'ına bağlıdır.

İdrar alkalizasyonu, tübüler reabsorpsiyonda artışa ve dolayısıyla psödoefedrinin eliminasyon yarı ömrünün uzamasına neden olur.

Klorfeniramin maleat

Emilim

Klorfenamin gastrointestinal sistemden iyi emilir ve oral uygulamayı takiben etkiler 30 dakika içinde gelişir ve 1-2 saat içinde maksimuma ulaşır ve yaklaşık 4 ila 6 saat sürer. Plazma yarı ömrünün 12 ila 15 saat olduğu tahmin edilmektedir.

Dağılım

İlaç, MSS de dahil olmak üzere tüm vücuda yaygın bir şekilde dağılır.

Biyotransformasyon

Metabolik dönüşümün ana bölgesi karaciğerdir. Klorfenamin, monodesmetil ve didesmetil türevlerine metabolize olur. Oral dozun yaklaşık %22'si idrarla değişmeden atılır.

Eliminasyon

Çok azı değişmeden idrarla atılır; çoğu 24 saat içinde neredeyse tamamen atılan bozunma ürünleri olarak ortaya çıkar. İlaç çocuklar tarafından yetişkinlere göre daha hızlı elimine edilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İbuprofen, psödoefedrin ve klorfeniraminin kinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda bağlanmamış (S)-ibuprofenin artışı, (S)-ibuprofen için daha yüksek Eğri Altı Alan (EAA) değerlerinin olduğu ve enantiyomerik EAA (S/R) oranlarının artışı bildirilmiştir.

Diyaliz uygulanan son dönem böbrek hastalığı olan hastalarında, ibuprofenin ortalama serbest fraksiyonu yaklaşık %3 iken sağlıklı gönüllülerde yaklaşık %1 olmuştur. Ağır böbrek yetmezliği ibuprofen metabolitlerinin birikmesine neden olabilir. Bu etkinin anlamı bilinmemektedir.

Metabolitler hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Psödoefedrin, böbrek yetmezliği artmış plazma düzeylerine yol açar. GRİBEX COLD & FLU ile böbrek yetmezliğinde yapılmış spesifik çalışma yoktur. Ancak çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben orta şiddetli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere nazaran psödoefedrin C_{maks} değeri 1,5 misli artmıştır. T_{maks} değeri böbrek hastalarında değişmemiştir. Yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülere nazaran hafif ve şiddetli böbrek yetmezliğinde sırasıyla 3-12 misli artmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede karaciğer yetmezliğinin eşlik ettiği alkolik karaciğer hastalığı, farmakokinetik parametrelerde önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Rasemik ibuprofen ile tedavi edilen orta dereceli karaciğer yetmezliği olan siroz hastalarında (Child-Pugh skoru 6-10), yarılanma ömrünün ortalama 2-kat uzadığı ve enantiyomerik EAA oranının (S/R) sağlıklı gönüllülere göre anlamlı oranda daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum, (R)-ibuprofenin aktif (S)-enantiyomere metabolik çevrilmesinin azaldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Yaşlı hastalarda:

Böbrek yetmezliğinin olmadığı durumda, genç ve yaşlı hastalar arasında farmakokinetik profil ve üriner atımda yalnızca minör, klinik olarak anlamlı olmayan farklar görülmektedir.

Yaşlı hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin uygulanmasını takiben psödoefedrin için görülen $t_{1/2}$ sağlıklı gönüllülerdekinin 1,4 katı olmuştur. Görülen Cl/F sağlıklı gönüllülerdekinin 0,8 katı olmuştur ve V_d/F değişmemiştir. GRİBEX COLD & FLU ile yapılmış spesifik bir çalışma yoktur.

Çocuk hastalarda:

Bir yaş ve üzerindeki çocuklarda ağırlığa göre ayarlanmış dozun (5 mg/kg ila 10 mg/kg vücut ağırlığı) uygulanmasını takiben sistemik ibuprofen maruziyetinin erişkinlerdekine benzer olduğu görülmektedir. Üç aylık ila 2,5 yaşındaki çocuklarda, 2,5 ila 12 yaşındaki çocuklardakinden daha yüksek dağılım hacmi (L/kg) ve klerens (L/kg/sa) görülmüştür.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İbuprofen ve psödoefedrin hidroklorür kombinasyonu için akut oral toksisite çalışmalarında LD_{50} değerleri: Fareler için 2,40 g/kg ve sıçanlar için 1,45 g/kg'dır.

İbuprofen ve psödoefedrin hidroklorür kombinasyonu üzerinde tekrarlayan doz toksisite çalışmaları yapılmamıştır.

Ames testi kullanılarak ibuprofen ve psödoefedrin hidroklorür/ibuprofen kombinasyonu ile

mutajenite gözlenmemiştir.

Hayvan deneylerinde ibuprofenin subkronik ve kronik toksisitesi esas olarak gastrointestinal sistemde lezyonlar ve ülserasyonlar şeklinde ortaya çıkmıştır. Sıçan ve farelerde yapılan çalışmalarda ibuprofenin karsinojenik etkilerine dair bir kanıt bulunmamıştır.

Farelerde ve sıçanlarda, bireysel bileşenlerle yapılan reproduksiyon toksisitesi çalışmaları (~100 mg/kg ibuprofen; ~15 mg/kg psödoefedrin hidroklorür) veya bu bileşenlerin kombinasyonları, maternal veya fetal toksisite ya da teratojeniteye dair bir bulgu göstermemiştir.

Maternal olarak toksik bir dozda, psödoefedrin hidroklorür sıçanlarda fetotoksisiteye (azalmış fetal ağırlık ve geçmiş ossifikasyon) neden olmuştur. Psödoefedrin hidroklorür için fertilité çalışmaları veya peri-postnatal çalışmalar yapılmamıştır.

İbuprofenle ilgili yayımlanmış üreme toksisitesi çalışmaları, tavşanlarda ovulasyon inhibisyonu ve farklı hayvan türlerinde (tavşan, sıçan ve fare) implantasyonun bozulduğunu göstermiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda ibuprofenin plasentayı geçtiği gösterilmiştir; maternal olarak toksik dozlar için, malformasyon insidansında (ör. ventriküler septal defektler) artış gözlenmiştir.

Etkin madde ibuprofen, sucul ortam için özellikle balıklar üzerinde çevresel risk gösterebilir.

Klorfeniramin maleat:

KÜB'ün diğer bölümlerinde yer alan bilgilere ek olarak, önemli sayılabilecek herhangi bir veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L- Hidroksi propil selüloz LH 11
Prejelatinize mısır nişastası
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Kroskarmelloz sodyum
Mikrokristalin selüloz PH 200
Sodyum stearil fumarat

Film Kaplama Materyali:

Opadry KB Low viscosity White 310A180023

(Makrogol (PEG) Polivinil alkol graft kopolimeri, Titanyum dioksit, Kaolin, Kopolividon, Sodyum lauril sülfat)

Opadry KB Low viscosity Red 310A150004

(Makrogol (PEG) Polivinil alkol graft kopolimeri, Kaolin, Kırmızı demir oksit, Titanyum dioksit, Kopolividon, Sodyum lauril sülfat)

6.2. Geçimsizlikler

GRİBEX COLD & FLU 200 mg/30 mg/4 mg film kaplı tablet'in herhangi bir ilaç ya da madde ile geçimsizliği olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalaj niteliği ve içeriği

GRİBEX COLD & FLU 200 mg/30 mg/4 mg film kaplı tablet, kutu içerisine şeffaf PVC/Aclar – Al folyo blisterlerde 24 ve 30 film kaplı tablet olarak ambalajlanmıştır.

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

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
Ümraniye 34768 İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00

8. RUHSAT NUMARASI

2017/258

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ