

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FAMTREC 800 mg/26,6 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İbuprofen	800 mg
Famotidin	26,6 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (inek sütünden elde edilmiştir)	12,0 mg
--	---------

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

FAMTREC mavi renkli, oval, bikonveks, çentiksiz film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) olan ibuprofen ve histamin H₂-reseptör antagonisti olan famotidin kombinasyonu olan FAMTREC;

Akut veya kronik kas iskelet sistemi ağrıları, post-operatif ağrı ve dismenore tedavisinde ve bu endikasyonlar için ibuprofen alan hastalarda ibuprofen kullanımının neden olabileceği mide ve/veya duodenal ülser riskini azaltmaya yardımcı olur.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

FAMTREC'in tavsiye edilen günlük dozu, günde iki veya üç defa oral olarak uygulanan 800 mg/26,6 mg'lık tablettir. Günlük alınan ibuprofen dozu 2400 mg'ı (3 tablet) geçmemelidir. İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, etkili en düşük doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

FAMTREC'in 14 günden daha uzun süre kullanımı önerilmemektedir.

FAMTREC, tek başına ibuprofen veya famotidin içeren ürünlerle değiştirilmemelidir.

Uygulama şekli:

FAMTREC oral kullanım içindir. Tabletler bütün olarak suyla yutulmalı ve daha düşük bir doz sağlamak için bölünmemelidir. Tabletler çiğnenmemeli, bölünmemeli veya ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda (kreatinin klerensi <50 mL/dk), famotidinin eliminasyon yarılanma ömrü artar. Kreatinin klerensi <50 mL/dk olan hastalarda merkezi sinir sistemi yan etkileri bildirildiği ve FAMTREC'in famotidin bileşeninin dozu sabit olduğu için; FAMTREC'in bu hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

FAMTREC için karaciğer bozukluğunda doz ayarlamasına yönelik talimat bulunmamaktadır. Doz ayarlamasının gerekli olmadığı düşünülmektedir. Karaciğer bozukluğu semptom ve/veya işaretleri olan ya da karaciğer fonksiyon testleri yükselmiş hastalarda, FAMTREC kullandıkları süre boyunca karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Karaciğer hastalığına uyan klinik işaret ve semptomlar görülen veya eozinofili ya da cilt döküntüsü gibi sistemik belirtiler ortaya çıkan hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda FAMTREC'in güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Genç hastalar ile karşılaştırıldığında, yaşlı hastalar NSAİİ-ilişkili ciddi kardiyovasküler, gastrointestinal ve/veya renal advers reaksiyonlar açısından daha büyük risk altındadır. Yaşlı hastalar için beklenen fayda bu potansiyel risklerden daha fazla ise, doz aralığının alt sınırı ile tedaviye başlanır ve hastalar advers reaksiyonlar açısından izlenir.

Klinik araştırmalara öncelikle 65 yaşın altındaki hastalar dahil edilmiştir. İbuprofen+famotidin kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda 1022 hastanın %18'i (249 hasta) 65 yaş ve üzerinde olduğu bildirilmiştir. 65 yaş ve üstü olan hastalardaki etkililik sonuçları "Farmakodinamik özellikler" bölümündeki "Klinik etkililik ve güvenlilik" başlığı altında özetlenmiştir (bkz. bölüm 5.1.).

Famotidinin önemli ölçüde böbrekler tarafından atıldığı bilinmektedir ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu ilaca karşı toksik reaksiyon riski daha yüksek olabilir. Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarında azalma olabileceği için, doz seçiminde ve doz aralığı ayarlanırken dikkatli olunmalıdır ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi yararlı olabilir (bkz. bölüm 4.4.).

4.3. Kontrendikasyonlar

FAMTREC:

- Etkin maddeler olan ibuprofen veya famotidin'e veya bu tıbbi üründe yer alan diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı (örneğin anafilaktik reaksiyonlar ve ciddi deri reaksiyonları) olan hastalarda (bkz. bölüm 4.4.),
- Aspirin veya diğer NSAİİ kullandıktan sonra astım, ürtiker veya diğer alerjik-tipte reaksiyon öyküsü olan hastalarda (bkz. bölüm 4.4.),
- Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda (NYHA Sınıf IV),
- Koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisinde (bkz. bölüm 4.4.),
- Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda,
- Gebeliği 3.trimesterde olan hastalarda,
- Emziren hastalarda,
- 18 yaşından küçük olan hastalarda,
- Diğer H₂-reseptör antagonistlerine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda (diğer H₂-reseptör antagonistleri ile çapraz duyarlılık gözlenmiştir)

kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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.
- İbuprofen koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (Gİ) riskler

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi gastrointestinal (GI) advers olay riskinde artışa neden olabilir. 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.

Kardiyovasküler trombotik olaylar

Birçok COX-2 selektif ve selektif olmayan NSAİİ'lerle süresi 3 yılı bulan klinik çalışmalar, miyokard infarktüsü (MI) ve inme dahil, ölümcül olabilecek ciddi kardiyovasküler (CV) trombotik olay riskinde artış olabileceğini göstermiştir. Mevcut verilere dayanarak, CV trombotik olay riskinin tüm NSAİİ'ler için benzer olduğu belirsizdir. NSAİİ kullanımı ile sağlanan başlangıca göre ciddi CV trombotik olaylardaki bağıl artışın, bilinen CV hastalığı olan veya CV hastalığı için risk faktörleri taşıyan hastalarda benzer olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, bilinen CV hastalığı olan veya risk faktörlerini taşıyan hastalarda, başlangıç oranlarının yüksek olması nedeniyle, ciddi CV trombotik olayların mutlak görülme sıklığı daha yüksek olmuştur. Bazı gözlemsel çalışmalar ile, ciddi CV trombotik olay riskindeki bu artışın tedavinin ilk haftalarında başladığı bulunmuştur. CV trombotik risk artışı daha tutarlı olarak yüksek dozlarda gözlenmiştir.

NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta tüm tedavi süresi boyunca bu tür olayların gelişmesine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptomları ve bunların görülmesi halinde yapılması gerekenler konusunda önceden bilgilendirilmelidir.

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. Bütünüyle ele alındığında epidemiyolojik çalışmalar, düşük doz ibuprofenin (örn. ≤ 1200 mg/gün), miyokard enfarktüsü riskinde artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmemektedir. Kontrol altına alınmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği (NYHA II-III), mevcut iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı velveya serobrovasküler hastalığı olan hastalar, sadece dikkatli bir değerlendirme sonrasında ve yüksek dozlardan (2400 mg/gün) kaçınarak ibuprofen ile tedavi edilmelidirler.

Özellikle yüksek dozlarda ibuprofen (2400 mg/gün) kullanımı gerektiğinde, kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri olan (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara) hastalarda uzun süreli bir tedavi başlatılmadan önce de dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. İbuprofen gibi NSAİİ'lerin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ olay görülme riskini arttırmaktadır.

Koroner Arter Bypass Greft (KABG) Cerrahisi sonrası durum

Koroner arter bypass cerrahisini takiben ilk 10-14 gün boyunca ağrı tedavisi için COX-2 selektif NSAİİ'nin kullanıldığı iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir. KABG cerrahisinde NSAİİ kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.).

Miyokard infarktüsü sonrası hastalar

Bazı gözlemsel çalışmalar, miyokard infarktüsü sonrası dönemde NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastaların tedavinin ilk haftasında başlayan infarktüsün yeniden tekrarlaması, CV ile ilişkili ölüm ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski altında olduğunu göstermiştir. Aynı kohortta, miyokard infarktüsü sonrası ilk yılda ölüm insidansı, NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda 100 kişide 20 iken, NSAİİ'ye maruz kalmayan hastalarda 100 kişide 12 idi. Mutlak ölüm oranı, miyokard infarktüsü sonrası ilk yıldan sonra bir miktar düşmesine rağmen, NSAİİ kullananlarda artan rölatif ölüm riski, en az sonraki dört yıllık takip süresi boyunca devam etmiştir.

Yararlarının CV trombotik olay tekrarlama riskinden daha ağır basması beklenmedikçe; yakın zamanda miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda FAMTREC kullanımından kaçınılmalıdır. Yakın zamanda miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda FAMTREC kullanılırsa, hastalar kardiyak iskemi belirtileri açısından izlenmelidir.

Gastrointestinal kanama, ülserasyon ve perforasyon

İbuprofen dahil NSAİİ'ler mide, özofagus, mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon ve perforasyon gibi ölümcül olabilen ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilir. Bu ciddi advers etkiler NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda uyarıcı bir belirti olan veya belirti olmaksızın, tedavi sırasında herhangi bir zamanda meydana gelebilir. NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi üst Gİ advers olay gelişen her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, majör kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde ve bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2-4'ünde meydana geldiği görülmektedir. Bununla birlikte, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama öyküsüne sahip hastalar, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla 10 kat fazla Gİ kanama gelişme riskine sahiptir. Uzun süreli tedavi dahil, NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda Gİ kanama riskini arttırabilecek diğer faktörler; oral kortikosteroid, aspirin, antikoagülanlar veya selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) eş zamanlı kullanımı; sigara ve alkol kullanımı; ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olmasıdır. Pazarlama sonrası ölümcül Gİ olayların çoğu yaşlı veya zayıflamış hastalarda meydana gelmiştir. İlave olarak, ilerlemiş karaciğer hastalığı ve/veya koagülopatisi olan hastalar yüksek Gİ kanama riskine sahiptir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) öyküsü olan hastalara, durumları alevlenebileceği için, NSAİİ'ler dikkatli verilmelidir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda Gİ riskini azaltmak için stratejiler:

- Mümkün olan en kısa süre için etkili en düşük doz kullanılmalıdır.
- Bir defada birden fazla NSAİİ uygulamasından kaçınılmalıdır.
- Yararlarının kanama riskindeki artıştan daha fazla olması beklenmedikçe daha yüksek risk altındaki hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Bu tür hastaların yanı sıra aktif Gİ kanaması olan hastalar için, NSAİİ'ler dışındaki alternatif tedaviler düşünülmelidir.
- NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanaması belirti ve semptomları için tetikte olunmalıdır.
- Ciddi bir Gİ advers olaydan şüpheleniliyorsa, derhal değerlendirme ve tedavi başlatılmalı ve ciddi Gİ advers olay ortadan kalkana kadar FAMTREC kullanımı kesilmelidir.
- Kardiyak profilaksi için eşzamanlı olarak düşük doz aspirin kullanılması durumunda, hastalar Gİ kanama bulgusu açısından daha yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.5.).

Aktif kanama

FAMTREC alan hastalarda herhangi bir sebepten aktif ve klinik olarak anlamlı kanama meydana geldiğinde, tedavi geri çekilmelidir. Başlangıç hemoglobın değerleri 10 g veya daha az olan ve uzun süreli tedavi alacak olan hastalarda hemoglobın değerleri periyodik olarak tayin edilmelidir.

Hepatotoksisite

Klinik çalışmalarda NSAİİ ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde hepatik enzimler olan aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazda (ALT) artış (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazlası) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, bazen ölümcül olan, fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği dahil olmak üzere ciddi hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

İbuprofen dahil NSAİİ'lerle tedavi edilen hastaların %15 kadarında kadar ALT veya AST artışları (normal düzeyin üst limitinin üç katından az) meydana gelebilir.

Hastalar hepatotoksisite uyarı belirtileri ve semptomları (örn. bulantı, yorgunluk, letarji, diyare, kaşıntı, sarılık, sağ üst kadrın hassasiyeti ve "grip benzeri" semptomlar) hususunda bilgilendirilmelidir. Karaciğer hastalığı ile tutarlı klinik belirti ve semptomlar gelişirse veya sistemik belirtiler (örn. eozinofili, döküntü, vb.) meydana gelirse, FAMTREC tedavisi derhal durdurulur ve hastanın klinik değerlendirmesi yapılır.

Hipertansiyon

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, FAMTREC de yeni hipertansiyon başlangıcına veya daha önceden mevcut olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir ve bu iki durum da kardiyovasküler olay riskinin artmasına neden olabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, tiazid grubu diüretikler ya da loop diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırken bu tedavilere yanıtları azalabilir (bkz. bölüm 4.5).

NSAİİ tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Kalp yetmezliği ve ödem

NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu (tutulumu) ve ödem gözlenmiştir. FAMTREC sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. İbuprofen kullanımı, bu tıbbi durumları tedavi etmek için kullanılan çeşitli terapötik ajanların (örn. diüretikler, ADE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kardiyovasküler etkilerini azaltabilir köreltebilir (bkz. bölüm 4.5).

Yararlarının kalp yetmezliğinin kötüleşme riskinden daha fazla olması beklenmediği sürece, FAMTREC'in ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. FAMTREC'in ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda, hastalar kötüleşen kalp yetmezliği belirtileri ve semptomları açısından takip edilmelidir.

Renal toksisite ve hiperkalemi

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmıştır. Renal toksisite ayrıca, renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı hastalarda da görülmüştür. Bu durumdaki hastalarda NSAİİ uygulanması prostaglandin sentezinde ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyonun gözlenme riskinin çok yüksek olduğu hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, dehidrasyon, hipovolemi, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olan, diüretik ve ADE inhibitörü veya ARB kullanan ve yaşlı hastalardır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

İlerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda FAMTREC kullanımına ilişkin kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. FAMTREC'in renal etkileri, önceden mevcut böbrek hastalığı olan hastalarda renal fonksiyon bozukluğunun ilerlemesini hızlandırabilir. FAMTREC tedavisine başlamadan önce dehidrate veya hipovolemik hastalarda hacim durumu düzeltilmelidir. FAMTREC kullanımı sırasında böbrek veya karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, dehidratasyon veya hipovolemisi olan hastalarda böbrek fonksiyonları takip edilmelidir.

Yararlarının böbrek yetmezliğinin kötüleşme riskinden daha fazla olması beklenmediği sürece, FAMTREC'in ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. FAMTREC'in ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılması durumunda, hastalar kötüleşen böbrek yetmezliği belirtileri ve semptomları açısından takip edilmelidir.

Böbrek yetmezliği olmayan bazı hastalarda dahi; NSAİİ kullanımı ile, hiperkalemi dahil, serum potasyum konsantrasyonunda artış bildirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda bu etkiler hiporeninemi-hipoaldosteronizm durumuna dayandırılmıştır.

Anafilaktik reaksiyonlar

İbuprofen; ibuprofene karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan ve olmayan hastalarda ve aspirine duyarlı astımı olan hastalarda anafilaktik reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir.

Anafilaktik reaksiyonlar meydana geldiğinde acil servise başvurulmalıdır.

Nöbetler

FAMTREC'in etken maddelerinden olan famotidin ile orta (kreatinin klerensi <50 mL/dk) ve şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <10 mL/dk) olan hastalarda famotidin ile nöbet, deliryum ve koma dahil, merkezi sinir sistemi (CNS) advers etkileri bildirilmiştir. Bu nedenle, kreatinin klerensi <50 mL/dk olan hastalarda FAMTREC kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Aspirin duyarlılığına bağlı astım alevlenmesi

Astımlı hastaların bir alt popülasyonunda nazal polipler ile komplike olan kronik rinosinüzit, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül bronkospazm ve/veya aspirin ve diğer NSAİİ'lere intolerans dahil aspirine duyarlı astım meydana gelebilir. Aspirine duyarlı olan bu hastalarda aspirin ve diğer NSAİİ'ler arasında çapraz reaksiyon bildirildiği için; FAMTREC bu aspirin duyarlılığı formuna sahip hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Önceden var olan astımı olan hastalarda (bilinen aspirin duyarlılığı olmaksızın) FAMTREC kullanıldığında, hastalar astım belirtileri ve semptomlarındaki değişiklikler açısından takip edilmelidir.

Ciddi deri reaksiyonları:

FAMTREC tabletin bir bileşeni olan ibuprofen dahil NSAİİ'ler eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ölümcül olabilen ciddi deri advers reaksiyonlarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar herhangi bir uyarı olmaksızın meydana gelebilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda ve deri döküntüsü veya diğer diğer aşırı duyarlılık belirtisi ilk kez meydana geldiğinde FAMTREC kullanımının durdurulması konusunda bilgilendirilmelidir. FAMTREC, daha önce NSAİİ'lere karşı ciddi deri reaksiyonları olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaç Reaksiyonu (DRESS)

FAMTREC gibi NSAİİ'leri alan hastalarda Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu (DRESS) bildirilmiştir. Bu olayların bazıları ölümcül veya yaşamı tehdit edici olabilir. DRESS sendromu, her zaman olmamakla birlikte tipik olarak ateş, döküntü, lenfadenopati ve/veya yüzde şişlik ile kendini gösterir. Diğer klinik belirtiler arasında hepatit, nefrit, hematolojik anormallikler, miyokardit veya miyozit yer alabilir. Bazen DRESS sendromunun semptomları akut viral

enfeksiyona benzeyebilir. Eozinofili sıklıkla gözlemlenir. Bu bozukluğun ortaya çıkış şekli değişken olduğundan, burada belirtilmeyen diğer organ sistemleri de tutulabilir. Döküntü belirgin olmasa bile ateş veya lenfadenopati gibi aşırı duyarlılığın erken belirtilerinin mevcut olabileceğine dikkat etmek önemlidir. Bu tür belirti veya semptomlar mevcutsa, ilacı kullanımı bırakılmalı ve hasta hemen değerlendirilmelidir.

Fetal duktus arteriyozusun erken kapanması

İbuprofen, fetal duktus arteriyozusun erken kapanmasına neden olabilir. Gebeliğin 30. haftasından (üçüncü trimester) itibaren hamile kadınlarda, FAMTREC dahil, NSAİİ'lerin kullanımından kaçınılmalıdır.

Oligohidramnios/Neonatal Böbrek Bozukluğu:

FAMTREC de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin gebeliğin yaklaşık 20. haftasında veya daha sonra kullanılması, oligohidramnios ve bazı durumlarda neonatal böbrek bozukluğuna yol açan fetal böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bu advers sonuçlar ortalama olarak tedaviden günler ila haftalar sonra görülür, ancak oligohidramnios NSAİİ başlanmasından 48 saat kadar kısa bir süre sonra nadiren bildirilmiştir. Oligohidramnios genellikle, ancak her zaman değil, tedavinin kesilmesiyle geri döndürülebilir. Uzamış oligohidramniosun komplikasyonları arasında örneğin ekstremiteler kontraktürleri ve gecikmiş akciğer olgunlaşması yer alabilir. Pazarlama sonrası bazı yenidoğan böbrek fonksiyon bozukluğu vakalarında, kan değişimi veya diyaliz gibi invaziv prosedürler gerekmiştir.

Gebeliğin yaklaşık 20. haftası ile 30. haftası arasında NSAİİ tedavisi gerekliyse, FAMTREC kullanımını mümkün olan en düşük etkili doz ve en kısa süre ile sınırlandırılmalıdır. Hamile bir kadın için FAMTREC tedavisi gerekiyorsa, amniyotik sıvının ultrasonla izlenmesi düşünülebilir. Oligohidramnios oluşursa FAMTREC kullanımı durdurulmalı ve klinik duruma göre takip edilmelidir [bkz. Bölüm 4.6].

Hematolojik toksisite

NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda anemi görülmüştür. Bunun nedeni gizli veya fazla kan kaybı, sıvı retansiyonu veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etkiye bağlı olabilir. FAMTREC ile tedavi edilen bir hastada anemi belirti ve semptomları meydana gelirse, hemoglobin veya hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

FAMTREC dahil, NSAİİ'ler kanama olayları riskini artırabilir. Koagülasyon bozuklukları veya varfarin ve diğer antikoagülanların, antiplatelet ajanlarının (örn. aspirin), serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) eş zamanlı kullanımı gibi eşlik eden koşullar riski artırabilir. Bu hastalar kanama belirtileri açısından takip edilmelidir.

İnflamasyonun maskelenmesi ve ateş

FAMTREC'in inflamasyonu ve muhtemel ateşi azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, enfeksiyonları tespit etmedeki tanısal belirtilerin kullanımını azaltabilir.

Laboratuvar takibi

Ciddi Gİ kanama, hepatotoksisite ve böbrek hasarı kanaması herhangi bir uyarı semptomları olmaksızın meydana gelebileceği için; uzun dönem NSAİİ tedavisinde olan hastaların tam kan sayımı ve kimyasal profillerinin periyodik olarak takibi değerlendirilmelidir.

Eşzamanlı NSAİİ kullanımı

FAMTREC'in içerdiği etkin maddelerden birisi ibuprofendir. FAMTREC ibuprofen içeren diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Aspirin dahil, NSAİİ'lerin FAMTREC ile eş zamanlı kullanımı advers reaksiyon riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.5).

Aseptik menenjit

FAMTREC'in bileşenlerinden biri olan ibuprofene karşı hastalarda seyrek durumda ateş ve koma ile birlikte aseptik menenjit gözlenmiştir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve ilişkili bağ dokusu hastalıkları olan hastalarda görülme olasılığı muhtemelen daha yüksek olmasına rağmen; altta yatan kronik hastalığı olmayan hastalarda da bildirilmiştir. FAMTREC tedavisi alan hastalarda menenjit belirti ve semptomları gelişirse, ibuprofen ile ilişkili olma olasılığı dikkate alınmalıdır.

Oftalmolojik Etkiler

Bulanık görme ve/veya görmede azalma, kısmi görme kaybı ve/veya renk görme değişiklikleri bildirilmiştir. Eğer bir hasta FAMTREC kullanırken bu tür şikayetler yaşarsa, ilaç kesilmeli ve hastaya merkezi görme alanı ve renk görme testi dahil oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

FAMTREC'in içerdiği etkin maddeler olan ibuprofen ve famotidin ile klinik olarak anlamlı etkileşim gösteren ilaçlar aşağıda yer almaktadır:

Hemostazı etkileyen ilaçlar:

Antikoagülan ilaçlar:

İbuprofen ve varfarin gibi antikoagülanlar kanama üzerinde sinerjistik bir etkiye sahiptir. İbuprofen ve antikoagülanların eş zamanlı kullanımı, her iki ilacın tek başına kullanımına kıyasla, ciddi kanama riskinde artışa neden olur.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar):

Trombositler tarafından salınan serotonin kanamanın durdurulmasında önemli bir rol oynar. Vaka kontrolü ve kohort epidemiyolojik çalışmalar; serotonin geri alım inhibitörleri ile etkileşen ilaçların ve NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanımının, kanama riskini tek başına NSAİİ kullanımından daha fazla artırabildiğini göstermiştir.

FAMTREC ile birlikte antikoagülan (örn. varfarin), antiplatelet ajanlar (örn. aspirin), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) kullanan hastalar kanama belirtileri açısından takip edilmelidir.

Aspirin:

Farmakodinamik çalışmalar, günde üç kez verilen 400 mg ibuprofenin, enterik kaplı düşük doz aspirin ile birlikte uygulandığında aspirinin antiplatelet aktivitesini inhibe edebileceğini göstermiştir. Etkileşim özellikle ibuprofen aspirinden önce günde bir kez 400 mg ibuprofen uygulamasından sonra bile mevcuttur. Günde bir kez ibuprofen uygulamasından en az 2 saat önce hızlı salınımlı düşük doz aspirin verilirse etkileşim azalır; ancak bu sonuç enterik kaplı düşük doz aspirinler için varsayılmaz.

NSAİİ ve aspirinin analjezik dozlarının eş zamanlı kullanımı, NSAİİ'nin tek başına kullanımına kıyasla, gastrointestinal advers reaksiyon görülme sıklığını anlamlı derecede artırdığı için, FAMTREC ve aspirinin eş zamanlı kullanımı genellikle tavsiye edilmemektedir.

İbuprofen ve aspirinin antiplatelet etkisinin etkileşimi nedeniyle kardiyovasküler olay riskinde artış

olabileceği için; kardiyovasküler koruma için analjezik ilaç gerektiren düşük doz aspirin kullanan hastalarda, aspirinin antiplatelet etkisi ile etkileşmeyecek bir NSAİİ kullanımı veya uygun olduğu durumlarda NSAİİ olmayan ilaçların kullanımı değerlendirilmelidir.

FAMTREC, kardiyovasküler korumak için düşük doz aspirin yerine geçmez.

Asetilsalisilik asit ve ibuprofenin birlikte uygulanması, artan advers etki potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir.

Deneyisel veriler, eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler bulunmasına rağmen, ibuprofenin uzun süreli ve sürekli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Arasına kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri ve beta-blokörler:

NSAİİ'ler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin, anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) veya beta blokörlerin (propranolol dahil) antihipertansif etkisini azaltabilir.

Yaşlı, su kaybına uğramış (diüretik tedavisi alan) veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, NSAİİ'lerin ADE inhibitörleri veya ARB'lerle birlikte uygulanması, olası akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşümlüdür.

FAMTREC'in ADE inhibitörleri, ARB'ler veya beta-blokörler ile birlikte kullanımı sırasında, istenen kan basıncının elde edilip edilmediğinden emin olmak için kan basıncı takibi yapılmalıdır.

Yaşlı, su kaybına uğramış veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda FAMTREC'in ADE inhibitörleri veya ARB'lerle birlikte kullanımı sırasında, böbrek fonksiyonları dikkatle takip edilmelidir.

Diüretikler:

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, NSAİİ'lerin bazı hastalarda kıvrım diüretikler (örn. furosemid) ve tiazid diüretiklerin natriüretik etkisini azalttığını göstermiştir. Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna dayandırılmıştır.

FAMTREC'in diüretiklerle birlikte kullanımı sırasında, hastalar böbrek fonksiyon bozuklukları açısından ve antihipertansif etkiler de dahil olmak üzere istenen diüretik etkinin elde edildiğinden emin olmak amacıyla takip edilmelidir.

Digoksin:

İbuprofenin digoksin ile eş zamanlı kullanımının serum digoksin konsantrasyonunu artırdığı ve digoksinin yarılanma ömrünü uzattığı bildirilmiştir.

FAMTREC ile digoksinin birlikte kullanımı sırasında, serum digoksin seviyeleri takip edilmelidir.

Lityum:

NSAİİ'ler plazma lityum seviyelerinde artışa ve renal lityum klerensinde azalmaya yol açmıştır. Minimum lityum konsantrasyonu ortalama % 15 artmış ve renal klerens yaklaşık % 20 oranında azalmıştır. Bu etki, renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibisyonuna dayandırılmıştır.

FAMTREC ile lityumun birlikte kullanımı sırasında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri açısından takip edilmelidir.

Metotreksat:

NSAİİ'ler ve metotreksatın eş zamanlı kullanımı metotreksat toksisitesi (örn. nötropeni, trombositopeni, böbrek fonksiyon bozukluğu) riskini artırabilir.

FAMTREC ile metotreksatın birlikte kullanımı sırasında, hastalar metotreksat toksisitesi açısından takip edilmelidir.

Siklosporin:

İbuprofen ve siklosporinin eş zamanlı kullanımı siklosporin nefrotoksisitesini artırabilir.

FAMTREC ile siklosporinin birlikte kullanımı sırasında, hastalar böbrek fonksiyon bozuklukları belirtileri açısından takip edilmelidir.

Diğer NSAİİ'ler ve salisilatlar:

İbuprofenin diğer NSAİİ'ler veya salisilatlar (örn. diflunisal, salsalat) ile eş zamanlı kullanımı gastrointestinal toksisite riskini artırdığı için, FAMTREC'in diğer NSAİİ'ler veya salisilatlar ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Pemetrekset:

İbuprofenin pemetrekset ile eş zamanlı kullanımı, pemetrekset-ilişkili miyelosupresyon, renal ve gastrointestinal toksisite riskini artırabilir.

FAMTREC ve pemetreksetin birlikte kullanımı sırasında, kreatinin klerensi 45 – 79 mL/dk olan böbrek yetmezliği olan hastalar miyelosupresyon, renal ve gastrointestinal toksisite açısından takip edilmelidir.

Pemetrekset uygulanmasından iki gün önce, aynı gün ve iki gün sonra kısa eliminasyon yarılanma ömrüne sahip NSAİİ'lerin (örn., diklofenak, indometasin) kullanımından kaçınılmalıdır.

Pemetrekset ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip NSAİİ'ler (örn., meloksikam, nabumeton) arasındaki potansiyel etkileşim ile ilgili veri mevcut olmadığı için; bu NSAİİ'leri alan hastalar, pemetrekset uygulamasından en az beş gün önce, aynı gün ve iki gün sonra NSAİİ kullanımını kesmelidir.

Emilimi gastrik pH'ya bağlı ilaçlar:

Famotidin intra-gastrik asiditeyi düşürdüğü için; bu durum eş zamanlı kullanılan ilaçların emiliminde azalma ve etkililik kaybı ile sonuçlanır.

FAMTREC'in dasatinib, delavirdin mesilat, sefditoren ve fosamprenavir ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Emilimi gastrik pH'a bağlı olan diğer ilaçların (örn., atazanavir, erlotinib, ketokonazol, itraconazol, nilotinib, ledipasvir/sofosbuvir ve rilpivirin) FAMTREC ile eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.

Tizanidin (CYP1A2 substratı):

Famotidin zayıf bir CYP1A2 inhibitörü olarak kabul edilir ve bir CYP1A2 substratı olan tizanidinin kan konsantrasyonlarında önemli artışlara yol açabilir.

FAMTREC ve tizanidinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer eş zamanlı kullanım gerekli ise; hasta hipotansiyon, bradikardi veya aşırı sersemlik açısından takip edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C/D (3.trimester)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulaması önerilir.

Gebelik dönemi

FAMTREC'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkileri bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

FAMTREC dahil NSAİİ'lerin kullanımı fetal duktus arteriozusun erken kapanmasına ve fetal böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olarak oligohidramnios ve bazı durumlarda neonatal böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu riskler nedeniyle, FAMTREC kullanım dozu ve süresini yaklaşık 20 ila 30. gebelik haftaları arasında sınırlandırılmalı ve gebeliğin yaklaşık 30. haftası ve sonrasında (3. trimester) FAMTREC kullanımından kaçınılmalıdır.

Fetal Duktus Arteriozusun Erken Kapanması

FAMTREC dahil NSAİİ'lerin gebeliğin yaklaşık 30. haftasında veya daha sonra (3. trimester) kullanılması fetal duktus arteriozusun erken kapanma riskini artırır.

Oligohidramnios/Neonatal Böbrek Yetmezliği

NSAİİ'lerin gebeliğin yaklaşık 20. haftasında veya daha sonra kullanımı, oligohidramnios yol açan fetal böbrek fonksiyon bozukluğu vakaları ve bazı vakalarda neonatal böbrek bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.

FAMTREC'in gebe kadınlarda kullanımı ile majör doğum defektleri ve düşük için ilaca bağlı risk hakkında bilgi veren mevcut veri yoktur; ancak FAMTREC'in her bir bileşeni ile ilgili yayınlanmış çalışmalar vardır.

Ibuprofen

Gebe kadınlarda ibuprofen ile gerçekleştirilmiş yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Gebeliğin birinci veya ikinci trimesterinde kadınlarda NSAİİ kullanımının potansiyel embriyofetal risklerine ilişkin gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler sonuçsuz kalmaktadır. Hayvan verilerine dayanarak, prostaglandinlerin endometriyal vasküler permeabilite, blastosist implantasyonu ve desidualizasyonda önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında ibuprofen gibi prostaglandin sentezi inhibitörlerinin uygulanması, implantasyon öncesi ve sonrası kaybın artmasına neden olmuştur. Gebe kadınlara fetus için potansiyel risk konusunda tavsiye verilmelidir.

Famotidin

Yayınlanmış sınırlı veriler; gebelik sırasında FAMTREC dahil H2-reseptör antagonistlerinin kullanımı ile konjenital malformasyonlar veya diğer advers gebelik etkileri riskinin arttığına ilişkin bir veri sunmaz. Fakat bu veriler ilaç ile ilişkili riski tam olarak belirlemek için yeterli değildir.

Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, famotidin kaynaklı fertilite bozukluğu veya fetüs için zarar konusunda anlamlı bir kanıt ortaya koymamıştır.

İbuprofen ve famotidin kombinasyonunun doğum veya doğum sırasındaki etkilerine ilişkin çalışma mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında, ibuprofen dahil NSAİİ'ler prostaglandin sentezini inhibe etmektedir ve bu durum doğumda gecikmeye ve ölü doğum görülme sıklığında artışa neden olur.

İbuprofen gibi NSAİİ'ler dahil, prostaglandin sentez inhibitörleri erken doğumu geciktirmek için kullanıldığında; nekrotizan enterokolit, patent duktus arteriyozus ve intrakraniyal kanama gibi yenidoğan komplikasyonları riskini artırabilir. Erken doğumda doğumun geciktirilmesi için verilen ibuprofen tedavisi, preterm bebeklerde kalıcı pulmoner hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu ve anormal prostaglandin E düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir.

Laktasyon dönemi

FAMTREC'in emziren kadınlarda kullanımına ilişkin herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Yayınlanmış literatür raporundan elde edilen sınırlı veriler, famotidin ve ibuprofenin insan sütünde düşük miktarlarda bulunduğunu bildirmektedir. Famotidin, emziren sıçanların sütünde bulunur. Normal insan dozunun en az 300 katı maternatoksik dozlarla tedavi edilen sıçanlardan emzirilen yavrularda geçici büyüme baskılanması gözlenmiştir. Famotidin veya ibuprofenin süt üretimi veya emzirilen bebek üzerindeki etkileri hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Annenin FAMTREC'e klinik ihtiyacının yanı sıra bebeğin gelişimine ve sağlığına katkısı ve FAMTREC veya altta yatan maternal koşulların bebek üzerindeki herhangi bir olası advers etkisi değerlendirilmelidir.

Emziren anneler ya ilacı ya da emzirmeyi kesmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Etki mekanizmasına dayanarak, FAMTREC dahil, prostaglandin aracılı NSAİİ'lerin kullanımı, bazı kadınlarda geri dönüşümlü olarak üreme yeteneği ile ilişkili olan yumurtalık foliküllerinin çatlamasını geciktirebilir veya engelleyebilir.

Yayınlanmış hayvan çalışmaları, prostaglandin sentezi inhibitörlerinin uygulanmasının, ovulasyon için gerekli prostaglandin aracılı foliküler rüptürünü bozma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. NSAİİ'lerle tedavi edilen kadınlarda yapılan küçük çaplı çalışmalar da yumurtlamada geri dönüşümlü bir gecikme olduğunu göstermiştir. Gebe kalma gücü çeken veya infertilite araştırması yapılan kadınlarda FAMTREC dahil NSAİİ'lerin kesilmesi düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FAMTREC baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik hissi, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi advers etkilere neden olabilir. Hastalar araç ve makine kullanmadan önce, bu ilacın etkilerine karşı dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler, aşağıdaki sıklık sıralamasına göre verilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ve seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin

edilemiyor).

Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullar altında gerçekleştirildiğinden, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik çalışmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılmaz ve pratikte gözlemlenen oranları yansıtmayabilir.

İbuprofen ve famotidin kombinasyonunun güvenliliği, en az 6 ay süreyle tedavi edilen 508 hasta ve yaklaşık 1 yıl süreyle tedavi edilen 107 hastanın dahil edildiği kontrollü klinik çalışmalarda 1022 hastada değerlendirilmiştir. İbuprofen ve famotidin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların % 67'si kadın, % 79'u Kafkas, % 18'i Afrikalı-Amerikalı ve % 3'ü diğer ırk olup yaşları 39 – 80 arasındadır (medyan yaş 55). İbuprofen kullanımı gereken hastalarda ibuprofen ile ilişkili üst gastrointestinal ülser gelişme riskini azaltmak için; ibuprofen ve famotidin kombinasyonunu kullanan 1022 hasta ve yalnızca ibuprofen kullanana 511 hastanın dahil edildiği randomize, aktif-kontrollü iki klinik çalışma (Çalışma 301 ve 303) gerçekleştirilmiştir. Hastaların yaklaşık % 15'i düşük doz aspirin almıştır. Hastalar ardışık 24 hafta süreyle günde bir defa ibuprofen ve famotidin kombinasyonu veya ibuprofen 800 mg alacak şekilde 2:1 oranında randomize edilmiştir.

İki kontrollü klinik çalışmada ibuprofen ve famotidin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların üçünde ciddi akut böbrek yetmezliği vakası gözlenmiştir. Bu üç hasta İbuprofen ve famotidin kombinasyonunun kesilmesinden sonra başlangıç seviyelerine geri dönmüştür. İlave olarak, iki klinik çalışmada her iki tedavi kolunda serum kreatininin seviyelerinde artışlar gözlenmiştir. Bu hastaların birçoğu eş zamanlı olarak diüretikler ve/veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri kullanmakta idi. Aşağıdaki tabloda sunulduğu gibi başlangıçta normal serum kreatinin seviyelerine sahip olan ve kontrollü çalışmalarda anormal değerler geliştiren hastalar mevcuttur.

Tablo 1: Kontrollü çalışmalarda serum kreatininin normalden anormal*** hale gelişi**

Başlangıç	Başlangıç sonrası*	Çalışma 301		Çalışma 303	
		İbuprofen + Famotidin kombinasyonu N= 414 % (n)	İbuprofen N= 207 % (n)	İbuprofen + Famotidin kombinasyonu N= 598 % (n)	İbuprofen N= 296 % (n)
Normal**	Anormal***	% 4 (17)	% 2 (4)	% 2 (15)	% 4 (12)

*Başlangıç seviyesinden sonraki herhangi bir noktada

**Serum kreatinin normal aralığı 0,5 – 1.4 mg/dL veya 44 – 124 mikromol/L

***Serum kreatininini >1,4 mg/dL

İbuprofen ve famotidin kombinasyonu ile gerçekleştirilen iki kontrollü çalışmadan elde edilen havuzlanmış verilerden en yaygın görülen advers reaksiyonlar ($\geq$ % 2) aşağıda sunulmaktadır.

Tablo 2: Kontrollü klinik çalışmalarda advers reaksiyon görülme sıklığı

	İbuprofen + Famotidin kombinasyonu N= 1022	İbuprofen N= 511
Enfeksiyon ve enfestasyonlar:		
Üst solunum yolu enfeksiyonu	% 4	% 4
Nazofarenjit	% 2	% 3
Sinüzit	% 2	% 3
Bronşit	% 2	% 1
İdrar yolu enfeksiyonu	% 2	% 2
Grip	% 2	% 2
Kan ve lenf sistemi hastalıkları:		
Anemi	% 2	% 1
Sinir sistemi hastalıkları:		
Baş ağrısı	% 3	% 3
Vasküler hastalıklar:		

Hipertansiyon	% 3	% 2
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar:		
Öksürük	% 2	% 2
Faringolarengeal ağrı	% 2	% 1
Gastrointestinal hastalıklar:		
Bulantı	% 6	% 5
Hazımsızlık	% 5	% 8
Diyare	% 5	% 4
Kabızlık	% 4	% 4
Üst karın ağrısı	% 3	% 3
Gastroözofageal reflü	% 2	% 2
Kusma	% 2	% 2
Mide rahatsızlığı	% 2	% 2
Karın ağrısı	% 2	% 2
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları:		
Artralji	% 1	% 2
Sırt ağrısı	% 2	% 1
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin durumlar:		
Periferik ödem	% 2	% 2

Kontrollü klinik çalışmalarda, ibuprofen + famotidin kombinasyonu alan ve yalnızca ibuprofen alan hastalar için advers olaylara bağlı ilaç bırakma oranı benzer olmuştur. İbuprofen + famotidin kombinasyonu tedavisinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar bulantı (% 0,9) ve üst karın ağrısı (% 0,9) olmuştur.

Kısa dönem tedavi ile karşılaştırıldığında 12 aya kadar idame tedavisi sırasında görülen ilişkili advers reaksiyon türlerinde farklılık yoktur.

İbuprofen ile ilgili advers reaksiyonlar:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hematopoetik hastalıklar (anemi, hemolitik anemi, aplastik anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni, agranülositoz). İlk belirtiler şunlardır: ateş, boğaz ağrısı, yüzeysel ağız ülserleri, grip benzeri semptomlar, şiddetli bitkinlik, burun ve cilt kanaması.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Ürtiker ve kaşıntı ile birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları (yüz, dil ve gırtlak şişmesi, dispne, taşikardi, hipotansiyon, (anafilaksi, anjiyoödem veya şiddetli şok), astım ve bronkospazmın alevlenmesi)

Çok seyrek: İbuprofen tedavisi sırasında mevcut otoimmün hastalıkları (sistemik lupus eritematozus, karışık bağ dokusu hastalığı gibi) olanlarda, ense sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş veya dezoryantasyon gibi tekli aseptik menenjit semptomları vakaları gözlenmiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İştah azalması, Hipokalemi*

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Çok seyrek: Aseptik menenjit

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozukluğu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: Tinnitus ve vertigo

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Kardiyak yetmezlik, anjina pectoris

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Astım, bronkospazm, dispne, hırıltılı solunum

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, abdominal şişkinlik, dispepsi ve bulantı

Seyrek: Diyare, flatulans, konstipasyon ve kusma

Çok seyrek: Peptik ülser, perforasyon veya gastrointestinal kanama, melena, özellikle yaşlı hastalarda ölümcül olabilen hematemez, ülseratif kolit ve Crohn hastalığının alevlenmesi, ağızda ülserasyon

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok seyrek: Özellikle uzun süreli tedavide karaciğer problemleri, hepatit ve sarılık.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Çeşitli deri döküntüleri

Çok seyrek: Deri reaksiyonlarının şiddetli formları (ör. eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu dahil bullöz reaksiyonlar ve toksik epidermal nekroliz)

Bilinmiyor: Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu), Akut generalize ekzantematöz püstülosis (AGEP), fotosensitivite reaksiyonları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Akut renal yetmezlik, özellikle uzun süreli kullanımda artan serum üre ve ödem ile ilişkili papiller nekroz. Hematüri, tübulo-interstisyel nefrit, nefritik sendrom, proteinüri

Bilinmiyor: Üreterik kolik, dizüri ve renal tübüler asidoz*

Tanımlanmış Advers Reaksiyonların Açıklaması

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Ödem, periferik ödem

Araştırmalar

Çok seyrek: Azalmış hematokrit ve hemoglobın seviyeleri.

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

Famotidin ile ilgili advers reaksiyonlar:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni, lökopeni, trombositopeni, nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyonörotik ödem, bronkospazm)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah kaybı (anoreksi)

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Geri dönüşlü psikolojik rahatsızlıklar: halüsinasyon, dezoryantasyon, konfüzyon, anksiyete bozuklukları, ajitasyon, depresyon, libido azalması, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Disguzi

Çok seyrek: Parestezi, somnolans, konvülsiyonlar; grand mal nöbetler (özellikle böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda)

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: H₂ reseptör antagonistlerinin i.v. uygulanması sonucu AV blok, aritmi, QT uzaması (özellikle böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Bazen fatal olabilen interstisyel pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, diyare

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, bulantı, kusma, karında ağrı veya şişkinlik, flatulans

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer enzimlerinde anormallikler, mevcut karaciğer hastalığının kötüleşmesinin izole vakaları

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı, ürtiker

Çok seyrek: Alopesi, şiddetli cilt reaksiyonları (Stevens-Johnson Sendromu/kimi zaman fatal olabilen toksik epidermal nekroliz)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Artralji, kas krampları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Jinekomasti*

Çok seyrek: İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Çok seyrek: Göğüste sıkışma

Araştırmalar

Seyrek: Laboratuvar değerlerinde artış (transaminazlar, gamma GT, alkalın fosfataz, bilirubin)

*Seyrek olarak jinekomasti vakaları rapor edilmekle birlikte kontrollü klinik çalışmalardaki insidanslar plasebo ile görülenlerden daha yüksek değildir.

Pazarlama sonrası veriler

Pazarlama sonrası bildirilen ibuprofen ve famotidin ile ilgili advers etkiler aşağıda verilmektedir. Bu reaksiyonlar belirsiz büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiği için, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

İbuprofen ile ilgili advers reaksiyonlar:

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Depresyon, anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Miyokard infarktüsü

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları:

Bilinmiyor: Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin durumlar:

Bilinmiyor: Pireksi, ağrı, yorgunluk, asteni, göğüs ağrısı, ilaç etkisizliği

Famotidin ile ilgili advers reaksiyonlar:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Bilinmiyor: Pnömoni, sepsis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anemi

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Dispne

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin durumlar:

Bilinmiyor: Pireksi, ağrı, durumda alevlenme, asteni, ilaç etkisizliği, göğüs ağrısı, yorgunluk, periferik ödem

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı

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

Akut NSAİİ doz aşımalarını takiben görülen semptomlar tipik olarak, genellikle destekleyici tedavi ile geri dönüşümlü olan letarji, sersemlik, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı ile sınırlıdır. Gastrointestinal kanama meydana gelmiştir. Seyrek olarak hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunumun baskılanması ve koma meydana gelmiştir. Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz oluşabilir.

FAMTREC'in doz aşımına ilişkin veri mevcut değildir. Aynı ayrı etkin maddelere ilişkin bulgular aşağıda listelenmiştir.

İbuprofen

7 ila 10 ibuprofen tabletin (400 mg) yutulmasından yaklaşık 1-1/2 saat sonra, hastanenin acil servisine apneli ve siyanozlu olarak gelen 12 kg ağırlığında 19 aylık bir çocuk sadece ağırlı uyaranlara tepki veriyordu. Bununla birlikte bu tür bir uyaran solunumu indüklemek için yeterliydi. Oksijen ve parenteral sıvı verildi; mideden yeşilimsi sarı bir sıvı aspire edildi ve ibuprofen varlığına dair hiçbir kanıt yoktu. Tabletleri aldıktan iki saat sonra çocuğun durumu stabil görünüyordu, sadece ağırlı uyaranlara tepki veriyordu ve 5 ila 10 saniye arasında süren apne dönemleri yaşamaya devam ediyordu. Hasta yoğun bakıma alındı ve sodyum bikarbonatın yanı sıra dekstroze ve normal salin infüzyonları uygulandı. Tablet alımından 4 saat sonra kolayca uyandırılabilir, kendi başına oturabilir ve sözlü komutlara yanıt verebilir duruma geldi. İbuprofenin kan seviyesi, yanlışlıkla yutulduktan yaklaşık 8,5 saat sonra 102,9 µg/mL idi. 12 saat sonra hasta tamamen iyileşmiş gibi görünüyordu.

Bildirilen diğer iki vakada çocukların (her biri yaklaşık 10 kg ağırlığında) kazara, akut olarak yaklaşık 120 mg/kg aldığı ve akut zehirlenme veya geç sekel belirtisi olmadığı belirtilmiştir. Bir çocukta ilaç alımından 90 dakika sonra kan seviyesi 700 µg/mL olduğu bildirilmiştir (absorpsiyon-atılım çalışmalarında görülen pik seviyelerin yaklaşık 10 katı).

Birkaç saatlik bir süre içinde 8.000 mg ibuprofen alan 19 yaşında bir erkek, baş dönmesinden şikayet etti ve hastada nistagmus kaydedildi. Hastaneye yatış, parenteral hidrasyon ve 3 gün yatak istirahati sonrasında bildirilen herhangi bir sekel olmadan iyileştiği bildirilmiştir.

Famotidin

Doz aşımı vakalarındaki advers reaksiyonlar, normal klinik deneyimlerde karşılaşılan advers reaksiyonlara benzerdir. Patolojik hipersekretuar durumları olan yetişkin hastalara günde 640 mg'a kadar oral dozlar verilmiştir ve ciddi bir yan etkisi yoktur.

FAMTREC doz aşımı dahil olmak üzere, NSAİİ doz aşımını takiben hastalara semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Spesifik bir antidotu yoktur. İlacın alınmasını takiben dört saat içerisinde semptomatik hastalarda veya yüksek miktarda doz alan hastalarda kusturma ve/veya aktif kömür (yetişkinlerde 60 – 100 gram ve pediatrik hastalarda kilogram başına 1 – 2 gram) ve/veya osmotik katartik değerlendirilmelidir (önerilen dozun 5 ila 10 katı). Proteinlere yüksek bağlanma oranı sebebiyle; zorlu diürez, idrarın alkali hale getirilmesi, hemodiyaliz veya hemoperfüzyon yararlı olmayabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İbuprofen kombinasyonları
ATC kodu: M01AE51

Etki mekanizması

FAMTREC, ibuprofen ve famotidin içeren kombine bir tablettir. İbuprofen bileşeni analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özelliklere sahiptir. FAMTREC'in ibuprofen bileşeninin etki mekanizması, diğer NSAİİ'ler gibi tam olarak anlaşılmamıştır, fakat siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) inhibisyonunu içerir.

İbuprofen, *in vitro* olarak güçlü bir prostaglandin sentezi inhibitörüdür. Tedavi sırasında ulaşılan ibuprofen konsantrasyonları *in vivo* etkiler üretmiştir. Prostaglandinler afferent sinirleri duyarlı hale getirir ve hayvan modellerinde ağrıyı indüklemeye konusunda bradikininin etkisini kuvvetlendirir. Prostaglandinler inflamasyonun araçlarıdır. İbuprofen prostaglandin sentezinin bir inhibitörü olduğu için; etki mekanizması periferik dokulardaki prostaglandinlerin artışından kaynaklanabilir.

Famotidin, histamin H₂-reseptörlerinin rekabetçi bir inhibitörüdür. Famotidin klinik olarak önemli primer farmakolojik aktivitesi gastrik sekresyonun inhibisyonudur. Hem asit konsantrasyonu hem de gastrik sekresyon hacmi famotidin tarafından bastırılırken; pepsin sekresyonundaki değişiklikler hacim miktarı ile orantılıdır.

Klinik farmakoloji çalışmalarında merkezi sinir sistemi (CNS), kardiyovasküler, solunum veya endokrin sistemlerde famotidin sistematik etkileri gözlenmemiştir. Ayrıca, hiçbir antiandrojenik etki de gözlenmemiştir. Prolaktin, kortizol, tiroksin (T₄) ve testosteron dahil olmak üzere serum hormon seviyeleri, famotidin ile tedavi sonrası değişmemiştir.

Farmakodinamik özellikler

Deneyisel veriler, eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin platelet 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 veya trombosit agregasyonunun oluşumunda etkisinin azaldığı gözlenmiştir. Bu verilerin

klirik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler bulunmasına rağmen, ibuprofenin uzun süreli ve sürekli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Klinik etkililik ve güvenlilik

Osteoartrit, romatoid artrit, kronik bel ağrısı, kronik bölgesel ağrı sendromu ve kronik yumuşak doku ağrısı gibi koşullar için en az 6 ay süreyle günlük NSAİİ tedavisi gerektiren hastalarda ibuprofen+famotidin kombinasyonu ile 24-haftalık çok merkezli, çift körlü, aktif kontrollü, randomize iki çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastalar ardışık 24 hafta süreyle günde üç defa ibuprofen+famotidin kombinasyonu veya tek başına ibuprofen (800 mg) ile tedavi için yaklaşık 2:1 oranında randomize edilmiştir. Toplam 1533 hasta çalışmaya dahil edilmiştir ve katılımcıların % 68'i kadın olup; yaşları 39 – 80 (medyan yaş 55 yıl) arasındadır. Dağılım şu şekildedir: % 79 Kafkas, % 18 Afrikalı-Amerikalı ve % 3 diğer ırk. Çalışma 301 ve 303'teki hastaların yaklaşık % 15'i eşzamanlı olarak düşük doz aspirin (günlük 325 mg veya daha az) almıştır, % 18'i 65 yaş ve üzerindedir ve % 6'sı üst gastrointestinal ülser öyküsüne sahiptir. Başlangıçta *H. pylori* durumu negatif olmasına rağmen, *H. pylori* durumu çalışmalar sırasında yeniden değerlendirilmemiştir.

Çalışma 301 ve 303, ibuprofen+famotidin kombinasyonu alan toplam 930 hastada ve yalnızca ibuprofen alan 452 hastada primer veya sekonder sonlanma noktası olarak üst gastrointestinal (gastrik ve/veya duodenal) ülser oluşumu insidansını karşılaştırmıştır. Her iki çalışmada da; 6 aylık çalışma periyodu boyunca yalnızca ibuprofen alan hastalarla karşılaştırıldığında, ibuprofen+famotidin kombinasyonu üst gastrointestinal ülser gelişme riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Veriler aşağıdaki tablolarda sunulmaktadır. Her bir sonlanma noktası için iki analiz yürütülmüştür. Birinci analizde, çalışma ilacının son dozundan itibaren 14 gün içerisinde endoskopik değerlendirme yapılmadan çalışmayı erken bırakan hastalar “ülseri olmayan hastalar” olarak sınıflandırılmıştır. İkinci analizde ise “ülseri olan hastalar” sınıflandırılmıştır. Her iki analizde de ilk olarak 8. haftada planlanan endoskopiden önce çalışmayı sonlandıran hastalar hariç tutulmuştur.

Tablo 3: En az bir üst gastrointestinal veya gastrik ülser geçiren hastaların genel insidans oranı – Çalışma 301

	İbuprofen+Famotidin kombinasyonu % (n/N)	İbuprofen % (n/N)	P-değeri ^a
Primer sonlanma noktası			
Üst gastrointestinal ülser*	% 10,5 (40/380)	% 20,0 (38/190)	0,002
Üst gastrointestinal ülser**	% 22,9 (87/380)	% 32,1 (61/190)	0,020
Sekonder sonlanma noktası			
Gastrik ülser*	% 9,7 (37/380)	% 17,9 (34/190)	0,005
Gastrik ülser**	% 22,4 (85/380)	% 30,0 (57/190)	0,052

^aCochran-Mantel-Haenszel testi

*Çalışmayı erken bırakan “ülseri olmayan” olarak sınıflandırılan hastalar

**Bir advers olay nedeniyle, takibi yapılamayan, sponsor veya araştırmacının takdirine bağlı olarak çıkarılan veya çalışma ilacının son dozundan itibaren 14 gün içerisinde endoskopi yapılmayan ve “ülseri olan” olarak sınıflandırılan hastalar

Tablo 4: En az bir gastrik veya üst gastrointestinal ülser geçiren hastaların genel insidans oranı – Çalışma 303

	İbuprofen+Famotidin kombinasyonu % (n/N)	İbuprofen % (n/N)	P-değeri ^a
Primer sonlanma noktası			
Gastrik ülser*	% 8,7 (39/447)	% 17,6 (38/216)	0,0004

Gastrik ülser**	% 17,4 (78/447)	% 31,0 (67/216)	<0,0001
Sekonder sonlanma noktası			
Üst gastrointestinal ülser*	% 10,1 (45/447)	% 21,3 (46/216)	<0,0001
Üst gastrointestinal ülser**	% 18,6 (83/447)	% 34,3 (74/216)	<0,0001

*Cochran-Mantel-Haenszel testi

*Çalışmayı erken bırakan “ülseri olmayan” olarak sınıflandırılan hastalar

**Bir advers olay nedeniyle, takibi yapılamayan, sponsor veya araştırmacının takdirine bağlı olarak çıkarılan veya çalışma ilacının son dozundan itibaren 14 gün içerisinde endoskopi yapılmayan ve “ülseri olan” olarak sınıflandırılan hastalar

Düşük doz aspirin (günde 325 mg veya daha az) kullanan, 65 yaş ve üstü olan veya daha önce gastrointestinal ülser öyküsü olan hastaların alt grup analizleri aşağıda özetlenmektedir:

İbuprofen+famotidin kombinasyonu ile gerçekleştirilen klinik çalışmalardaki 1022 hastanın % 15'i (213 hasta) düşük doz aspirin kullanmıştır ve sonuçlar çalışmanın genel bulgularıyla tutarlı olmuştur. Bu klinik çalışmalarda ibuprofen+famotidin kombinasyonu ile tedavi edilen ve düşük doz aspirin kullanan hastaların % 16'sında, yalnızca ibuprofen kullanan hastaların % 35'ine kıyasla üst gastrointestinal ülser gelişmiştir.

Klinik çalışmalara başlıca daha önce gastrointestinal ülser öyküsü olmayan 65 yaş altı hastalar katılmıştır. İbuprofen+famotidin kombinasyonu ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarındaki 1022 hastanın % 18'i (249 hasta) 65 yaş veya üzerindedir. Bu klinik çalışmalarda ibuprofen+famotidin kombinasyonu ile tedavi edilen ve 65 yaş ve üzerindeki hastaların % 23'ünde, yalnızca ibuprofen kullanan hastaların % 27'sine kıyasla üst gastrointestinal ülser gelişmiştir.

İbuprofen+famotidin kombinasyonu ile gerçekleştirilen klinik çalışmalardaki 1022 hastanın % 6'sı önceden gastrointestinal ülser öyküsüne sahiptir. Bu klinik çalışmalarda ibuprofen+famotidin kombinasyonu ile tedavi edilen ve gastrointestinal ülser öyküsüne sahip hastaların % 25'inde, yalnızca ibuprofen kullanan hastaların % 24'üne kıyasla üst gastrointestinal ülser gelişmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

İbuprofen ve famotidin, FAMTREC'in tekli dozunu takiben hızla emilir. İbuprofen için ortalama C_{maks} değeri 45 µg/mL'dir ve FAMTREC'in oral uygulamasından yaklaşık 1,9 saat sonra ulaşılır. Bir FAMTREC tablette bulunan 800 mg ibuprofen için C_{maks} ve $EAA_{0-24saat}$ değerleri, tek başına uygulanan 800 mg ibuprofen değerlerine biyoeşdeğerdir. Famotidin için C_{maks} değeri 61 ng/mL'dir ve FAMTREC'in oral uygulamasından yaklaşık 2 saat sonra ulaşılır.

Yüksek yağlı bir besin, famotidin C_{maks} ve EAA 'sını sırasıyla yaklaşık % 15 ve % 11 oranında azaltmıştır ve ibuprofen EAA 'sını yaklaşık % 14 oranında azaltmıştır, fakat C_{maks} 'ını değiştirmemiştir. Besin, famotidin T_{maks} ve ibuprofen T_{maks} 'ını sırasıyla yaklaşık 1 saat ve 0,2 saat geciktirmiştir.

Dağılım:

İbuprofen plazma proteinlerine büyük ölçüde bağlıdır.

Plazmadaki famotidin %15 – %20'si proteine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Famotidin insanda tanımlanan tek metaboliti S-oksittir.

Eliminasyon:

İbuprofen, FAMTREC'in tekli dozunu takiben 2 saatlik bir ortalama yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ile sistemik dolaşımdan elimine edilir.

İbuprofen hızlı bir şekilde metabolize olur ve idrar yoluyla atılır. İbuprofen atılımı, son dozdan sonra neredeyse 24 saat içerisinde tamamlanır.

Çalışmalar, ilacın alınmasından sonra, dozun % 45 – % 79'unun 24 saat içinde idrarda metabolit A (% 25), (+)-2-[p-(2-hidroksimetil-propil)fenil] propiyonik asit, ve metabolit B (% 37), (+)-2-[p-(2-karboksipropil)fenil] propiyonik asit olarak toplandığını göstermiştir; serbest ve konjuge ibuprofen yüzdeleri sırasıyla yaklaşık % 1 ve % 14'tür.

Famotidin, FAMTREC'in tekli dozunu takiben ortalama 4 saatlik bir yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ile sistemik dolaşımdan elimine edilir.

Famotidin, böbrek (% 65 – 70) ve metabolik (% 30 – 35) yollarla elimine edilir. Renal klerens 250 – 450 mL/dakikadır ve bu durum idrar yolu ile atılımı göstermektedir. Bir oral dozun % 25 – 30'u ve intravenöz dozun % 65 – 70'i değişmemiş bileşik olarak idrarda geri toplanır.

İlaç etkileşim çalışmaları

İbuprofen (800 mg) ve famotidinin (40 mg) eş zamanlı uygulanması ibuprofen C_{maks} 'ını % 15,6 oranında artırmış olup EAA'sını etkilememiştir. Eşzamanlı uygulama famotidin EAA ve C_{maks} 'ını ise sırasıyla % 16 ve % 22 oranında artırmıştır.

Aspirin

NSAİİ'ler aspirin ile birlikte uygulanması NSAİİ'lerin proteine bağlanma oranını azaltırken, serbest NSAİİ klerensi değişmemiştir. Bu etkileşimin klinik anlamlı bilinmemektedir. İlaç etkileşimleri için bölüm 4.5'e bakınız.

Probenesid (organik anyon taşıyıcı ((OAT) 1 ve 3)

İn vitro çalışmalar famotidinin OAT1 ve OAT3 substratı olduğunu göstermektedir. Sağlıklı 8 gönüllüde probenesidin (1500 mg) 20 mg'lık tekli oral famotidin dozu ile birlikte uygulanmasını takiben famotidin serum EAA_{0-10sa} değeri 424 ngxsa/mL'den 768 ngxsa/mL'ye artmış olup; maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) ise 73 ng/mL'den 113 ng/mL'ye artmıştır. Famotidinin renal klerensi, idrarla atılım hızı ve idrarda değişmeden atılan famotidin miktarı azalmıştır. Bu etkileşimin klinik önemli bilinmemektedir.

Metformin

Famotidin çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon taşıyıcısı 1 (MATE-1)'in selektif inhibitörü olup; MATE-1 için substrat olan metformin ile klinik olarak anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

FAMTREC uygulamasından sonra karaciğer yetmezliğinin ibuprofen veya famotidin farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerens değerleri ile FAMTREC tabletin bir bileşeni olan famotidinin eliminasyon yarılanma ömrü arasında yakın bir ilişki vardır. Kreatinin klerensi <50 mL/dk. olan hastalarda, famotidinin eliminasyon yarılanma ömrü artar ve 20 saati aşabilir. Bu nedenle, kreatinin klerensi <50 mL/dk olan hastalarda FAMTREC kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4.).

Pediyatrik popülasyon:

FAMTREC'teki ibuprofen ve famotidin dozlarının yetişkin popülasyonda kullanılması hedeflendiği için; FAMTREC uygulanmasından sonra ibuprofen veya famotidinin farmakokinetiği pediyatrik popülasyonunda değerlendirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenez

FAMTREC'in karsinogenez, mutajenez veya fertilitenin bozulması üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek için çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Sıçanlarda 106 haftalık ve farelerde 92 haftalık bir çalışmada; famotidin 2000 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda (tavsiye edilen insan dozunun vücut yüzey alanına göre sırasıyla yaklaşık 122 ve 243 katı) verilmiştir. Famotidinin karsinojenik potansiyeline ilişkin herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Mutajenez

Famotidin, sıçan karaciğer enzimi aktivasyonu ile veya olmadan *Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli* kullanılarak mikrobiyal mutajen testinde (Ames testi) 10.000 µg/petri kabı konsantrasyonlarda negatiftir. Famotidin ile gerçekleştirilen *in vivo* fare mikronükleus testi ve kromozomal aberasyon testinde mutajenik etkiye ilişkin herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Yayınlanmış çalışmalarda, ibuprofen, *in vitro* bakteriyel ters mutasyon deneyinde (Ames testi) mutajenik değildir.

Üreme yeteneği/fertilite

Yayınlanmış bir çalışmada, çiftleşmeden 8 hafta önce ve çiftleşme sırasında erkek ve dişi sıçanlara 20 mg/kg'lık doz seviyelerinde (tavsiye edilen maksimum insan dozunun vücut yüzey alanına göre 0,06 katı) ibuprofen diyeti uygulanması erkek veya dişi fertilitelerini etkilememiştir veya küçük bir boyutta etkilemiştir.

Diğer çalışmalarda, yetişkin farelere (erkeklerde 35 veya 60 gün ve dişilerde 35 gün süreyle) 5,6 mg/kg/gün dozda (vücut yüzey alanı karşılaştırmasına dayalı maksimum tavsiye edilen insan dozunun 0,0085 katı) intraperitoneal olarak ibuprofen uygulanmıştır. Erkeklerde sperm motilitesi veya canlılığı üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır; fakat dişilerde ovülasyonu azalttığı rapor edilmiştir.

Famotidin ile sıçanlarda 2000 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda (tavsiye edilen insan dozunun vücut yüzey alanına göre yaklaşık 243 katı) gerçekleştirilen çalışmalarda, fertilite ve üreme performansı etkilenmemiştir.

Gebelik

FAMTREC ile hayvanlar üzerinde üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Yayınlanmış bir çalışmada, dişi sıçanlara gebeliğin 1. gününden 29. gününe kadar verilen 7,5, 20 veya 60 mg/kg ibuprofen (vücut yüzey alanı esas alınarak, insanlar için tavsiye edilen günlük 3200 mg'lık maksimum ibuprofen dozunun 0,04, 0,12 veya 0,36 katı) ile tedavi-ilişkili gelişimsel advers etkiler gözlenmemiştir. 20 ve 60 mg/kg'lık dozlar anlamlı maternal toksisite (mide ülseri, gastrik lezyonları) ile ilişkili bulunmuştur. Aynı yayında; 7,5, 20, 60, 180 mg/kg ibuprofen (maksimum günlük dozun 0,02, 0,06, 0,18, 0,54 katı) verilen dişi sıçanlarda belirgin gelişimsel advers etki gözlenmemiştir. Maternal toksisite (gastrointestinal lezyonlar) 20 mg/kg ve üzeri dozlarda kaydedilmiştir.

Yayınlanmış bir başka çalışmada, sıçanlara gebeliğin 9. ve 10. günlerinde (sıçanlarda kalp gelişimi

için kritik zaman noktaları) 300 mg/kg ibuprofen (vücut yüzey alanına esas alınarak, insanlar için 3200 mg'lık maksimum günlük dozun 0,912 katı) verilmiştir. İbuprofen tedavisi, membranöz ventriküler septal defekt görülme sıklığında artışa neden olmuştur. Bu doz gastrointestinal toksisite dahil anlamlı maternal toksisite ile ilişkili bulunmuştur. Gebeliğin 9 – 11. günlerinde 500 mg/kg (maksimum insan günlük dozunun 3 katı) ile tedavi edilen tavşanlardan alınan fetüslerde, bir membranöz ventriküler septal defekt ve gastroşizis için bir insidans kaydedilmiştir.

Famotidin ile üreme çalışmaları sıçanlarda ve tavşanlarda 2000 mg/kg/gün ve 500 mg/kg/ gün'e (vücut yüzey alanı esas alınarak, 80 mg/kg'lık maksimum tavsiye edilen insan dozunun sırasıyla yaklaşık 243 ve 122 katı) kadar oral dozlarda ve her iki türde 200 mg/kg/gün'e (vücut yüzey alanı esas alınarak, 80 mg/kg'lık maksimum tavsiye edilen insan dozunun sırasıyla yaklaşık 24 ve 49 katı) kadar intravenöz dozlarda gerçekleştirilmiştir ve fetüste famotidinden kaynaklı anlamlı bir zarar bulgusu ortaya koymamıştır. Hiçbir doğrudan fetotoksik etki gözlenmemekle birlikte; sadece gıda alımında belirgin azalma olan gebelerde meydana gelen seyrek düşükler, 200 mg/kg/gün (vücut yüzey alanı esas alınarak, 80 mg/kg'lık maksimum tavsiye edilen insan dozunun yaklaşık 49 katı) veya daha yüksek oral dozlar verilen tavşanlarda gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Laktoz, susuz (inek sütünden elde edilmiştir)
Kroskarmeloz sodyum
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Povidon
Prejelatinize nişasta
Sodyum lauril sülfat
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Polietilen glikol
Polisorbat 80
Talk
Polivinil alkol
FD&C mavi#2/indigo karmin alüminyum tuzu

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf mr

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 tablet içeren yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe ve çocuk kilitli kapak, kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok. No:10
34885 Sancaktepe /İstanbul
Tel: 0216 564 80 00
Faks: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2024/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.03.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ