

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JUNİFEN 100 mg/5 mL pediyatrik şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 mL'lik ölçek, 100 mg ibuprofen içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 5 mL'lik ölçek:

Sodyum hidroksit 11,25 mg

Sodyum bikarbonat 50 mg

Maltitol 400 mg

Sukroz 3000 mg

içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Açık somon renkli, berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Çocuklar

JUNİFEN:

- 6 ay ve üzerindeki çocuklarda ateşin düşürülmesi amacıyla kısa süreli olarak,
- 6 ay ve üzerindeki çocuklarda hafif ve orta derecedeki ağrıların giderilmesi amacıyla kısa süreli olarak,
- Juvenil romatoid artrit'in semptom ve bulgularının tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Çocuklar

İbuprofenin günlük dozu bölünmüş dozlar halinde vücut ağırlığı başına 20–30 mg/kg'dır.

Bu, şurubun aşağıdaki gibi kullanılmasıyla sağlanabilir:

Yaş	Doz	Sıklık
6 ay – 1 yaş (7 kg'dan ağır olmak koşulu ile)	2,5 mL (50mg)	Günde 3 defa



1-2 yaş	2,5 mL (50mg)	Günde 3-4 defa
3-7 yaş	5 mL (100 mg)	Günde 3-4 defa
8-12 yaş	10 mL (200 mg)	Günde 3-4 defa

Dozlar, günde 4 defaya kadar 6 saatte bir verilmelidir.

Jüvenil romatoid artrit endikasyonunda, bölünmüş dozlar halinde vücut ağırlığı başına 40 mg/kg/gün dozuna kadar kullanılabilir.

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

Uygulama şekli

Ağız yoluyla alınır.

JUNİFEN alımı ile ağızda veya boğazda geçici bir yanma hissi olabilir. Kullanmadan önce şişenin iyice çalkalandığından emin olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer/Kalp yetmezliği:

Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü Non-Steroid Anti-enflamatuvar (NSAİİ) ilaçların kullanımı renal fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanabilir. Bu hastalarda doz mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

7 kg'dan düşük kiloda olan çocuklarda önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Dozajın bireysel olarak ayarlanmasını gerektiren böbrek veya karaciğer fonksiyon bozuklukları olmadıkça özel doz modifikasyonlarına gerek yoktur. Bu grupta dozla birlikte dikkatli olunmalıdır. Doz bireysel olarak düzenlenmelidir. En düşük etkin doz olası en kısa süreyle kullanılmalıdır.

Yaşlılar NSAİİ'lerin istenmeyen etkilerine en sık maruz kalan gruptur. Özellikle gastrointestinal kanama ve perforasyon ölümcül olabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

İbuprofene ya da ilacın içindeki yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Daha önce aspirin veya diğer NSAİİ'ler ile astım, rinit, ürtiker gibi aşırı duyarlılık



reaksiyonu gelişmiş olması. Bu hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaktik benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Uyarılar- Anafilaktik Reaksiyonlar ve Önlemler-Önceden Var Olan Astım).

Hamileliğin son 3 ayı (bkz. Bölüm 4.6).

Ağır karaciğer yetmezliği.

Ağır böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon <30mL/dk.).

Kanama eğiliminde artış.

Önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunmak.

Önceden geçirilmiş veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı, rekürren peptik ülser veya gastrointestinal kanama (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama epizodu şeklinde tanımlanan).

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

Koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası dönem.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk

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

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

Gastrointestinal (GI) riskler

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

Genel önlemler

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, etkili en düşük doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (Bölüm 4.2 ve aşağıdaki gastrointestinal ve kardiyovasküler risklere bakınız). Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ibuprofen de enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

Ülserasyon veya kanama riskinin artması nedeniyle ibuprofen, siklooksijenaz-2 seçici inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAİİ'lerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz.



Bölüm 4.5).

Herhangi bir ağrı kesicinin uzun süreli kullanımına bağlı olarak, meydana gelen baş ağrısı, analjezik dozu artırılarak tedavi edilmemelidir. Kortikosteroidlerin yerini alması veya kortikosteroid yetmezliğini tedavi etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören hastalarda, kortikosteroidlerin kesilmesine karar verilirse, tedavileri yavaş yavaş azaltılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

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

Pediyatrik popülasyon:

Sıvı kaybı yaşamış (dehidrasyon) çocuklarda ve ergenlerde böbrek yetmezliği riski vardır.

JUNİFEN'in ateş ve enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmadığı düşünülen ağırlı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanabilirliğini azaltabilir.

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

Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini baskılayan ilaçların ovülasyonu etkileyerek kadınlarda fertilitiyi bozabildiğine ilişkin bazı kanıtlar mevcuttur. Bu etki tedavi bırakıldıktan sonra geri dönüşlüdür.

Kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Bir NSAİİ'nin uygulanması, prostaglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya neden olabilir ve böbrek yetmezliğini hızlandırabilir. Çeşitli benzer ağrı kesicilerin eş zamanlı olarak alınması bu riski daha da artırır. Bu reaksiyon açısından en büyük risk altında olan hastalar, böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, diüretik kullananlar ve yaşlılardır. Bu hastalar için, mümkün olan en kısa süre için etkili en düşük dozun kullanılması ve özellikle uzun süreli tedavi gören hastalarda böbrek fonksiyonunun izlenmesi gerekir (ayrıca bkz. Bölüm 4.3).

İbuprofen uygulamasıyla ilişkili olarak ödem rapor edildiği için, kalp yetmezliği veya hipertansiyon öyküsü olan hastalara JUNİFEN dikkatle verilmelidir.

Hepatik etkiler

JUNİFEN dahil NSAİİ kullanan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınırdan yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anormallikleri ilerleyebilir,



değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde geçici olabilir. NSAİİ'lerle yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT veya AST'de kayda değer yükselmeler (normalin üst sınırının yaklaşık üç veya daha fazla katı) bildirilmiştir. Ayrıca, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği de dahil olmak üzere, bazılarının ölümcül sonuçları olan nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren semptom ve/veya bulguları olan veya anormal karaciğer testi meydana gelen bir hasta, JUNİFEN ile tedavi sırasında daha şiddetli bir hepatik reaksiyon gelişimine dair kanıtlar açısından değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse veya sistemik belirtiler (örn., eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa, JUNİFEN kesilmelidir.

Hematolojik etkiler

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

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

Önceden mevcut olan astımı olanlarda

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

Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler

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

Klinik çalışmalar, ibuprofen kullanımının, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) tedavide arteriyal trombotik olay (miyokard infarktüsü veya inme) riskinde küçük bir artış ile



ilişkili olabileceğini göstermektedir. Genel olarak epidemiyolojik veriler, düşük doz ibuprofenin (örn. ≤ 1200 mg/gün), miyokard enfarktüsü riskinde artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmemektedir.

Kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, var olan iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar mutlaka dikkatli bir değerlendirmeden sonra ve yüksek dozlardan (2400 mg/gün) kaçınarak ibuprofen ile tedavi edilmelidir. Özellikle yüksek dozda ibuprofen (2400 mg/gün) gerekiyorsa, kardiyovasküler olaylara ilişkin risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara içimi) olan hastaların uzun süreli tedavisine başlamadan önce dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

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

Birçok Cox-2 selektif ve selektif olmayan NSAİİ'lerle süresi 3 yılı bulan klinik çalışmalar, fatal olabilecek ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artış olabileceğini göstermiştir. Cox-2 selektif veya selektif olmayan tüm NSAİİ'lerin benzer riski olabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan ya da kardiyovasküler hastalık risk faktörü olan hastalar daha yüksek risk altında olabilirler. NSAİİ'lerle tedavi gören hastalarda kardiyovasküler advers olay riskini azaltmak için, mümkün olabilecek en düşük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Önceden herhangi bir kardiyovasküler semptom görülmemiş olsa bile, doktor ve hastalar bu tarz advers olayların ortaya çıkmasına karşın alarında olmalıdır. Hastalar ciddi kardiyovasküler olayların işaretleri ve/veya semptomları ve bu tarz advers olaylar gerçekleştiğinde izlenecek adımlar hakkında bilgilendirilmelidir. Koroner arter bypass cerrahisi ardından ilk 10-14 gün boyunca ağrı tedavisinde Cox-2 selektif NSAİİ'nin kullanıldığı iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir.

Hipertansiyon:

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

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiştir. Sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda JUNİFEN dikkatli kullanılmalıdır.



Gastrointestinal (Gİ) kanama, gastrik ülser ve perforasyon

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

Yaşlılarda NSAİ'lere karşı artan sıklıkta advers reaksiyon özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi advers reaksiyonlar mevcuttur.

Tüm NSAİ tedavilerinin ölümcül potansiyele sahip gastrointestinal kanama, ülserasyon ve mide, ince veya kalın bağırsak perforasyon ile ilişkisi bildirilmiştir ve bu olaylar tedavi sırasında herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya şiddetli gastrointestinal atağı öyküsü ile ya da herhangi bir semptom vermeksizin veya şiddetli gastrointestinal atağı öyküsü olmaksızın ortaya çıkmıştır. NSAİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki görülen beş hastadan sadece birinde semptomlar kendini gösterir. 3-6 ay NSAİ tedavisi gören hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise %2-4'ünde üst gastrointestinal ülser, kanama ya da perforasyon görülür. Bu oranlar daha uzun kullanım süresi ile devam ederken, tedavi süresince herhangi bir zamanda ciddi bir gastrointestinal advers etki görülme olasılığı artar. Ancak kısa süreli tedavi de risksiz değildir.

NSAİ ilaçlarla tedavi edilen hastalarda herhangi bir zamanda, gastrointestinal kanama, ülserasyon ya da perforasyon gibi ciddi gastrointestinal toksisite oluşabilir. Bu advers olaylar fatal olabilir ve önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da vermeksizin veya önceden ciddi gastrointestinal olay öyküsü bulunarak ya da bulunmaksızın ortaya çıkabilir.

Gastrointestinal kanama, ülserasyon ya da perforasyon, ülser öyküsüne sahip hastalarda (özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ise) ve yaşlılarda, artan ibuprofen dozlarıyla birlikte daha yüksektir. Bu hastalarda tedaviye mümkün olan en düşük doz ile başlanmalıdır. Bu hastalarda ve düşük doz aspirinin, veya gastrointestinal riski arttırması olası diğer ilaçların eş zamanlı kullanılması gereken hastalarda koruyucu ajanlar (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri gibi) ile kombine tedavi üzerinde düşünülmelidir.

Artan ülserasyon veya kanama riski sebebiyle, ibuprofenin siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif inhibitörlerini de içeren diğer NSAİ'ler ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar, özellikle de yaşlı hastalar, tedavinin başlangıç dönemlerinde, olağandışı herhangi bir abdominal semptomu (özellikle gastrointestinal kanama) bildirmelidir.



Oral kortikosteroidler, antikoagülanlar (varfarin, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri veya aspirin gibi antitrombositer ilaçlar) gibi ülserasyon veya kanama riskini arttıracılabilecek ilaçlarla birlikte uygulanan tedavilerde dikkatli olunmalıdır.

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

Böbrekler üzerindeki etkiler

Önemli ölçüde dehidratasyonu olan hastalarda ibuprofen tedavisi başlatılırken dikkatli olunmalıdır. Özellikle sıvı kaybı yaşamış (dehidrasyon) çocuklarda, ergenlerde ve yaşlılarda böbrek yetmezliği riski vardır.

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, uzun dönemli ibuprofen uygulaması renal papiller nekroz ve başka patolojik renal değişiklikler ile sonuçlanmıştır.

Renal toksisite ayrıca renal prostaglandinlerin, renal perfüzyonun sürdürülmesinde kompensatuvar rol oynadığı hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ uygulaması prostaglandin sentezinde doza bağlı bir azalmaya ve ikincil olarak böbrek yetmezliğini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böyle bir reaksiyon riski en yüksek olanlar, böbrek fonksiyonları bozuk olanlar, kalp yetmezliği ve karaciğer bozukluğu olanlar, diüretik ilaç ve ADE (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri alanlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi, genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmesini sağlar.

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

Hematolojik etkiler

İbuprofen, diğer NSAİİ'ler gibi, trombosit agregasyonunu inhibe edebilir ve kanama zamanını uzatabilir.

Kadınlarda bozulmuş üreme yeteneği / fertilité

JUNİFEN kullanımı kadınların doğurganlığını bozabilir ve hamile kalmayı planlayan kadınlarda önerilmez. Hamile kalmakta güçlük çeken veya kısırlık araştırması yapılan kadınlarda JUNİFEN'in kesilmesi düşünülmelidir.

Altta yatan enfeksiyonların semptomlarının maskelenmesi

JUNİFEN enfeksiyon semptomlarını maskeleyerek, uygun tedavinin gecikmeli başlatılmasına ve dolayısıyla enfeksiyonun sonucunun kötüleşmesine yol açabilir. Bu durum, bakteriyel toplumsal kökenli pnömoni ve su çiçeği bakteri komplikasyonlarında gözlenmiştir. Enfeksiyon halinde ateş veya ağrının giderilmesi için JUNİFEN kullanıldığı



takdirde enfeksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. Hasta hastaneye yatırılmamışsa, semptomların devam etmesi veya kötüleşmesi halinde bir doktora danışmalıdır.

Respiratuvar etkiler

İbuprofen, geçmişinde veya halen bronşiyal astım öyküsü bulunan hastalarda bronkospazm gelişmesini tetikleyebilir.

Aseptik menenjit

İbuprofen tedavisindeki hastalarda nadiren aseptik menenjit gözlenmiştir. Bu durum sistemik lupus eritematosus ve ilişkin bağ dokusu hastalıkları bulunan hastalarda daha büyük bir olasılıkla oluşmasına rağmen altta yatan kronik hastalığı olmayanlarda da aseptik menenjit bildirilmiştir.

SLE ve karışık bağ dokusu hastalığı

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve karışık bağ dokusu bozuklukları olan hastalarda aseptik menenjit riskinde artış olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Deri reaksiyonları

Çok ender durumlarda NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu) ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere, bazıları ölümcül olan ağır deri reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalarda bu tür reaksiyon riskinin, tedavinin erken dönemlerinde en yüksek olduğu görünmektedir. Olguların büyük bir çoğunluğunda reaksiyonun ortaya çıkışı, tedavinin ilk ayı içinde olmuştur. Deri döküntüleri, mukozal lezyonlar ya da diğer aşırı duyarlılık bulguları belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir ve alternatif tedavi dikkate alınmalıdır (uygun olduğu şekilde).

İstisnai durumlarda su çiçeği ciddi cilt ve yumuşak doku enfeksiyon komplikasyonlarının kaynağı olabilir. Bugün, NSAİİ'lerin bu enfeksiyonların kötüleşmesine katkıda bulunan rolü göz ardı edilemez. Bu nedenle su çiçeği enfeksiyonlarında İbuprofen kullanımından kaçınılması tavsiye edilir.

Maltitol içerdiği için nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

JUNİFEN her ölçekte (5 mL'de) 3 g sukroz içerir.

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

JUNİFEN her ölçekte (5 mL'de) 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".



4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

JUNİFEN ile aşağıdaki ilaçların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır:

Dikumarol grubu: NSAİİ'ler varfarin gibi antikoagülanların etkisini artırabilir. Deneyssel çalışmalar ibuprofenin varfarinin kanama zamanı üzerindeki etkisini artırdığını göstermektedir. NSAİİ'ler ve dikumarol grubu ilaçlar aynı enzim (CYP 2C9) ile metabolize olmaktadır.

Antikoagülanlar ve antitrombosit ajanlar: NSAİİ'ler, trombosit fonksiyonunu inhibe ettikleri için tiklopidin gibi antitrombosit ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır (aşağıya bakınız).

Metotreksat: NSAİİ'ler, metotreksatın tübüler sekresyonunu inhibe eder ve bunun sonucunda metotreksatın klirensi azalabilir. Bu sebeple, yüksek dozdaki metotreksat tedavisinde NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda, düşük doz metotreksat tedavisinde NSAİİ ve metotreksat arasında oluşabilecek olası etkileşim riski dikkate alınmalıdır. Kombinasyon tedavisi verildiğinde böbrek fonksiyonları izlenmelidir. 24 saat içerisinde NSAİİ ve metotreksatın birlikte uygulandığı durumlarda, metotreksat plazma düzeylerinin artışı ile meydana gelebilecek toksisite artışına dikkat edilmelidir.

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

Deneyssel veriler eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz aspirinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak engelleyebildiğini göstermektedir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler olmasına rağmen, ibuprofenin uzun ve sürekli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asitin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

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

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



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

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

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

Aminoglikozitler: NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir.

JUNİFEN'in aşağıdaki ajanlar ile kullanılması durumunda doz ayarlaması gerekebilir:

NSAİİ'ler antihipertansif ajanların etkisini azaltabilir. Ayrıca diüretikler NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini arttırabilir.

Çocuklarda ibuprofen ve aminoglikozitlerin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Lityum: NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klerensinde azalmaya neden olmaktadır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artarken, renal klirensi yaklaşık %20 azaltmaktadır. Bu etkiler renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibisyonuna bağlanmıştır. Bu nedenle, NSAİİ ve lityum eşzamanlı olarak uygulandığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri açısından dikkatle gözlemlenmelidir.

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

Beta-blokörler: NSAİİ'ler, beta-adrenoseptör bloke edici ilaçların antihipertansif etkilerini azaltır.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI'ler): SSRI ve NSAİİ'lerin her biri gastrointestinal sistem kanama riskini artırır. Bu risk kombinasyon tedavisi ile artar. Bu mekanizma, serotoninin trombositlerde alımının azalması ile bağlantılı olabilir (bkz.



Bölüm 4.4).

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

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

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

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

Takrolimus:

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

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

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

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

Bitkisel ekstratlar: Ginkgo biloba, NSAİİ kullanımına bağlı kanama riskini potansiyalize edebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.



Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon üzerinde yapılmış etkileşim çalışması mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Gebe kalmayı düşünen kadınlarda veya gebeliğinin birinci veya ikinci trimesterinde olan kadınlarda ibuprofen kullanılması durumunda, uygulanacak dozun mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması gerekmektedir.

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, erken gebelikte prostoglandin sentezi inhibitörünün kullanımı sonrasında düşük yapma, kardiyak malformasyon ve gastroşizis riskinin arttığını göstermektedir. Kardiyovasküler malformasyonun mutlak riski %1'den düşük durumdan %1,5'e yükselmiştir. Riskin doz ve tedavi süresi ile artması beklenmektedir.

Deney hayvanlarında, prostaglandin sentezi inhibitörü uygulanmasının, implantasyon öncesi ve sonrası düşüklüklerin ve embriyo/fetal letalitenin artmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentezi inhibitörü uygulanan hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların insidanslarında artış olduğu bildirilmiştir.

Gebeliğin birinci ve ikinci trimestrinde, çok gerekli olmadığı sürece ibuprofen verilmemelidir. Gebe kalmayı düşünen kadınlarda veya gebeliğinin birinci veya ikinci trimestrinde olan kadınlarda ibuprofen kullanılması durumunda, uygulanacak dozun mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması gerekmektedir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri aşağıdaki komplikasyonlara neden olabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun erken daralması/erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Oligohidramniyoz eşlik ettiğinde böbrek yetmezliğine yol açabilecek renal disfonksiyon



Gebeliğin son evresinde, prostaglandin sentezi inhibitörleri annede ve yenidoğanda aşağıdaki komplikasyonlara neden olabilir:

- Kanama süresinde uzama
- Doğumun gecikmesi veya uzaması ile sonuçlanabilecek uterus kontraksiyonlarının inhibisyonu

Doğum ve doğum eyleminin başlaması gecikebilir. Anne ile çocuğun her ikisinde de daha fazla kanama eğilimi ile birlikte doğum süresi uzayabilir.

Gebeliğin özellikle son dönemlerinde olmak üzere NSAİİ'lerin fetal kardiyovasküler sistem üzerindeki bilinen etkileri nedeniyle (duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabileceği için) diğer NSAİİ'ler gibi JUNİFEN kullanımdan da kaçınılmalıdır.

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

Sonuç olarak, ibuprofen gebeliğin üçüncü trimesteri boyunca kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

İbuprofen anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak, JUNİFEN'in tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. Ancak yine de daha uzun süreli bir tedavi planlanıyorsa; erken süttten kesme göz önünde bulundurulmalıdır. Emzirilen bebeklerde JUNİFEN'in ciddi advers reaksiyon potansiyelinin bulunması nedeniyle, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak, emzirmeyi bırakma veya ilacı bırakma konusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

JUNİFEN, sersemlik, rehavet, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Eğer bu istenmeyen etkiler görülürse, hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

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



Gastrointestinal hastalıklar:

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

JUNİFEN alımı ile ağızda veya boğazda geçici bir yanma hissi olabilir.

Bağışıklık sistemi bozuklukları:

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

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

Bazı istisnai durumlarda su çiçeği enfeksiyonu sırasında ciddi cilt enfeksiyonları ve yumuşak doku komplikasyonları ortaya çıkabilir (bkz. "Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar")

Kalp ve damar hastalıkları:

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2.400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyal trombotik olayların (ör. miyokard infarktüsü veya felç gibi, bkz. Bölüm 4.4) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

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

Enfeksiyon ve enfestasyonlar:

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



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

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

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

İbuprofen ile en azından ilişkili olması olası bulunan yan etkiler, MedDRA sıklık konvensiyonu ve sistem organ sınıfı ile aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), Yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ile $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1/10,000$ ile $< 1/1,000$), Çok Seyrek ($< 1/10,000$) ve bilinmiyor (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın Olmayan	Rinit
	Seyrek	Aseptik menenjit (bkz. Bölüm 4.4)
	Bilinmiyor	Su çiçeği
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Seyrek	Lökopeni, trombositopeni, nütropeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi
	Çok seyrek	Hematopoetik bozukluklar (anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni, agranülositoz). İlk belirtiler; ateş, boğaz ağrısı, yüzeysel ağız ülserleri, grip benzeri semptomlar, şiddetli yorgunluk, açıklanamayan kanama ve morarmadır.
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Aşırı duyarlılık
	Seyrek	Anaflaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Bilinmiyor	Hipokalemi*
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın Olmayan	İnsomnia, anksiyete
	Seyrek	Depresyon, konfüzyonal durum
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
	Yaygın Olmayan	Parestezi, uyku hali



	Seyrek	Optik nevrit
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Görme bozukluğu
	Seyrek	Toksik optik nöropati
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın Olmayan	Duyma bozukluğu, tinnitus, vertigo
Kardiyak hastalıklar	Çok seyrek	Kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü (bkz. Bölüm 4.4)
	Bilinmiyor	Kounis Sendromu
Vasküler hastalıklar	Çok seyrek	Yüksek tansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın Olmayan	Astım, bronkospazm, dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Dispepsi, diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı, flatulans, konstipasyon, melana, hematemez, gastrointestinal hemoraji
	Yaygın Olmayan	Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon
	Çok Seyrek	Pankreatit
	Bilinmiyor	Kolit alevlenmesi ve Crohn hastalığı
Hepato-biliyer hastalıklar	Yaygın Olmayan	Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu
	Çok Seyrek	Hepatik hasar, Hepatik yetmezlik
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
	Yaygın Olmayan	Ürtiker, kaşıntı, purpura, anjiyoödem, foto duyarlılık reaksiyonu
	Çok seyrek	Ciddi deri reaksiyonları (Erythema multiforme, eksfoliyatif dermatit, Stevens- Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil)
	Bilinmiyor	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu), Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP)
Böbrek ve idrar hastalıkları	Yaygın Olmayan	Tubulo interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik
	Bilinmiyor	Renal tübüler asidozis*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
	Seyrek	Ödem

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye



Farmakovijilans Merkezi (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 Toksisite

80-100 mg/kg üzerindeki dozlarda toksisite belirti ve semptomlarının ortaya çıkma riski bulunmaktadır. 200 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda kişiden kişiye oldukça değişken olsa da ciddi semptom görülme riski vardır. 15 aylık bir çocukta 560 mg/kg'lık bir doz ciddi intoksikasyona yol açmıştır. 6 yaşında bir çocukta 3,2 gram doz hafif- orta derece intoksikasyona yol açmıştır. 1,5 yaşında bir çocukta 2,8-4 gram doz ve 6 yaşında bir çocukta 6 gram doz ciddi intoksikasyona, bir erişkinde 8 gram doz orta derece intoksikasyona ve bir erişkinde 20 gramdan fazla bir doz çok ciddi intoksikasyona yol açmıştır. 16 yaşındaki bir gençte uygulanan 8 gram doz böbreği etkilemiştir ve bir gence alkolle birlikte verilen 12 gram, akut tübüler nekroz ile sonuçlanmıştır.

Semptomlar

Önemli miktarda ibuprofen alan hastaların çoğunda semptomlar 4 ila 6 saat içinde ortaya çıkar.

Başlıca görülen semptomlar bulantı, karın ağrısı ve kusma (kanlı olabilir) gibi gastrointestinal sistem semptomları ve baş ağrısı, kulak çınlaması, letarji, uyuşukluk, konfüzyon ve nistagmustur. Yüksek dozlarda bilinç kaybı, konvülsyonlar (esasen çocuklarda). Bradikardi, kan basıncında düşüş. Metabolik asidoz, hipernatremi, böbrek etkileri, hematüri, olası karaciğer etkileri. Hipotermi ve erişkin respiratuar distress sendromu nadir olarak bildirilmiştir.

Ciddi zehirlenmelerde Metabolik asidoz oluşabilir.

Doz aşımının en sık bildirilen semptomları bulantı, kusma, karın ağrısı ve uyuşukluktur. Merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri arasında baş ağrısı, kulak çınlaması, baş dönmesi, konvülsiyon ve bilinç kaybı yer alır. Nistagmus, metabolik asidoz, hipotermi, renal etkiler, gastrointestinal kanama, koma, apne, diyare ve MSS ve solunum sistemi depresyonu da nadiren rapor edilmiştir. Ciddi zehirlenmelerde muhtemelen dolaşımdaki pıhtılaşma faktörlerinin etkilerine bağlı olarak metabolik asidoz meydana gelebilir ve protrombin zamanı/INR uzayabilir. Oryantasyon bozukluğu, uyarılma, bayılma ve hipotansiyon, bradikardi ve taşikardi dahil olmak üzere kardiyovasküler toksisite rapor edilmiştir. Ciddi doz aşımı durumlarında böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı meydana gelmesi olasıdır. Başka hiçbir ilaç alınmadığında yüksek doz aşımaları genellikle iyi tolere edilir.

Önerilenden daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanım, ciddi hipokalemi ve renal tübüler asidoz ile sonuçlanabilir. Semptomlar, bilinç düzeyinde azalma ve genel halsizliği içerebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).



Tedavi

Hastalar gerektiği gibi semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Potansiyel olarak toksik miktardaki maddenin yutulmasından sonraki bir saat içinde aktif kömür düşünülmelidir. Alternatif olarak yetişkinlerde, potansiyel olarak hayatı tehdit eden aşırı doz alımını izleyen bir saat içinde mide lavajı düşünülmelidir.

İyi idrar çıkışı sağlanmalıdır.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Hastalar potansiyel olarak toksik miktarların alımından sonra en az dört saat süreyle gözlemlenmelidir.

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

Hastalara semptomatik ve kardiyak ve yaşamsal belirtiler stabil hale gelinceye kadar destekleyici tedavi uygulanır. Gerekli ise mide yıkanır, aktif karbon verilir. Gastrointestinal problemler varsa antiasidler verilir. Hipotansiyon varsa, intravenöz sıvı ve gerekirse inotropik destek sağlanır. Yeterli idrar çıkışı sağlanır. Asit-baz ve elektrolit bozuklukları düzeltilir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-enflamatuvar ve anti-romatik ürünler, non-steroidler; propionik asit türevleri
ATC kodu: M01AE01

Etki mekanizması

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

Klinik etkililiği ve güvenliliği

Deneyisel veriler eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak engelleyebildiğini 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. Klinik duruma bu verilerin uyarlanmasına ilişkin belirsizlikler olmasına rağmen, ibuprofenin sürekli, uzun süreli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asitin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İbuprofen, %80-90 oranında biyoyararlanım ile gastrointestinal kanaldan hızlıca emilir. Uygulamadan sonra bir ila iki saat içerisinde doruk serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Gıda ile birlikte alındığında, aç karnına alındığı duruma göre doruk serum konsantrasyonları daha düşük olur ve bu düzeye daha yavaş ulaşılır. Gıda, toplam biyoyararlanımı önemli ölçüde etkilemez.

Dağılım:

İbuprofen, büyük oranda proteinlere bağlanır (%99) ve erişkinlerdeki dağılım hacmi yaklaşık 0,12-0,2 L/kg olmak üzere düşüktür.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

İbuprofenin böbrekler yoluyla atılımı hızlı ve tamdır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. İbuprofenin atılımı son dozdan sonra 24 saat içinde hemen hemen tamamlanır. Kısıtlı çalışmalarda, ibuprofen anne sütünde çok düşük konsantrasyonlarda bulunmuştur.

Özel popülasyonlar

Yaşlılar

Böbrek yetmezliğinin olmadığı durumda, genç ve yaşlı hastalar arasında farmakokinetik



profil ve üriner atılımı yalnızca minör, klinik olarak anlamlı olmayan farklar görülmektedir.

Çocuklar

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.

Böbrek yetmezliği

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

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 AUC 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).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite:

Tür	Seks	Doz aralığı mg/kg	Etkisiz mak. düzey mg/kg	Bariz etkili min. doz mg/kg	Mak. non- letal doz mg/kg	Min. letal doz mg/kg	Non-fetal mak. doz mg/kg
Fare (oral)	E	200-1600	200	400	200	400	800
Fare (ip)	E	100-1600	100	200	100	200	800



Sıçan (oral)	E	400-1600	400	800	800	1600	1600
Sıçan (sc)	E	400-1600	800	1600	800	1600	1600

Kronik toksisite:

Tek sürekli patolojik bulgu olarak gastrointestinal sistem ülserasyonu gözlemlendi. Bu bulguya rastlanan en düşük günlük dozlar: Farede 300 mg/kg; sıçanda: 180 mg/kg; maymunda: 100 mg/kg; köpekte: 8 mg/kg. Gastrointestinal hasar görülmemesi düzeyi sıçanda 6 ay süre ile günde 60 mg/kg ve farede 90 gün süre ile günde 75 mg/kg olarak bulundu. Bir çalışmada 2 yılın sonunda sıçanda renal papiller değişiklikler bulundu. Bu bulgular, non-steroidal anti-enflamatuvarlar için tipiktir ve insanlarda anlamlılığı şüphelidir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

Sodyum bikarbonat

Maltitol

Sukraloz

Sukroz

Polietilen glikol (PEG) 4000

Vanilya aroması

Karamel aroması

Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

100 ml veya 150 ml şurup içeren LDPE plastik conta ve pilfer proof HDPE kapak ile kapatılmış non-parenteral amber renkli cam şişelerde (Tip III) kullanıma sunulmaktadır.

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

Özel bir talimat yoktur.



Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliğı’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

Berko İlaç ve Kimya San. A.Ş.
Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16-18 Ataşehir/İstanbul
0 216 456 65 70 (Pbx)
0 216 456 65 79 (Faks)
info@berko.com.tr

8 RUHSAT NUMARASI

2024/604

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 29.12.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

