

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BERKOFEN® 400 mg toz içeren saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 poşet,

Etkin madde:

İbuprofen 400 mg

içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum bikarbonat 650 mg

Sodyum siklamat 212 mg

Sukraloz 60 mg

Sorbitol (E420) 844 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASOTİK FORM

Tek kullanımlık toz içeren saşe

Portakal renkte granüle toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BERKOFEN,

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilitin belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas-iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Önerilen doz, bölünmüş dozlar halinde günde 1200-1800 mg'dır. Bazı hastalarda 600-1200 mg/gün dozunda idame edilebilir. Şiddetli ve akut olgularda dozun akut faz geçene kadar artırılması avantajlı olabilir. Günlük doz, bölünmüş dozlar halinde verilen 2400 mg'ı geçmemelidir. Ancak gerektiğinde, doz 3200 mg'a yükseltilebilir. Bu durumda hasta yakından izlenmelidir.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gerekli olan en düşük etkin dozun en kısa sürede kullanılması ile en aza indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

BERKOFEN oral yoldan kullanılan bir preparattır. Saşe içinde yer alan toz, bir bardak soğuk veya ılık suya konup eriyinceye kadar karıştırılıp içilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/karaciğer/kalp yetmezliği:**

Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü BERKOFEN gibi NSAİİ'lerin kullanımı renal fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanabilir. Bu hastalarda doz mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez. 12 yaşından küçük çocuklar için aynı etkin maddeyi içeren likit formların kullanılması tavsiye edilmektedir.

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

Geriatrik popülasyon:

Bu hasta grubunda NSAİİ kullanımıyla ölümcül olabilecek gastrointestinal (Gİ) kanama ve perforasyon gibi istenmeyen etki sıklığı artmaktadır.

Eğer yaşlı hastalarda NSAİİ kullanılması gerekiyorsa mümkün olabilecek en küçük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

BERKOFEN, ibuprofene ya da ilacın içindeki yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

BERKOFEN, daha önce aspirin veya diğer NSAİİ'lere karşı astım, rinit, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalarda kontrendikedir.

BERKOFEN aynı zamanda, geçmişlerinde önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunan hastalarda kontrendikedir. Böyle hastalarda NSAİİ ciddi, nadiren ölümcül olabilen anafilaksi benzeri reaksiyonlara neden olabilir.

İbuprofen 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) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

BERKOFEN, şiddetli kalp yetmezliğinde (NYHA Sınıf IV) kontrendikedir.

BERKOFEN, şiddetli karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

BERKOFEN, şiddetli böbrek yetmezliğinde (glomerular filtrasyon<30mL/dak.) kontrendikedir.

BERKOFEN, koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası ağrı tedavisinde kullanılmamalıdır.

BERKOFEN, hamileliğin 3. trimesterinde 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.

- BERKOFEN koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağır tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) riskler

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

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, etkili en düşük doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (Bölüm 4.2'ye ve aşağıdaki gastrointestinal ve kardiyovasküler risklere bakınız).

BERKOFEN geçmişlerinde peptik ülserasyon ve başka gastrointestinal hastalık öyküsü bulunan hastalara dikkatli bir şekilde verilmelidir; çünkü bu tablolarda alevlenme olabilir.

Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü NSAİİ'lerin kullanımı renal fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanabilir. Bu hastalarda doz mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

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

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi BERKOFEN enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

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.

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

Birçok Cox-2 selektif ve selektif olmayan NSAİİ'lerle süresi 3 yılı bulan klinik çalışmalar, fatal olabilecek ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü 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 küçük 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.

NSAİİ'lerle beraber aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilintili ciddi kardiyovasküler trombotik olayların riskini hafifleteceğine dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirin ve NSAİİ'nin beraber kullanılması, ciddi gastrointestinal etkilerin riskini artırır.

Koroner arter bypass cerrahisi ardından ilk 10-14 gün boyunca ağrı tedavisinde Cox-2 selektif NSAİİ'nin kullanıldığı iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard enfarktüsü ve inme görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir.

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. Bütünyle ele alındığında epidemiyolojik çalışmalar, düşük doz ibuprofenin (örn. < 1200 mg/gün), miyokard enfarktüsü riskinde artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmemektedir.

Hipertansiyon:

BERKOFEN 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 hastaların NSAİİ kullanırken bu tedavilere cevap verme oranları düşebilir.

BERKOFEN 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 BERKOFEN dikkatli kullanılmalıdır.

Kontrol altına alınmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği (NYHA II-III), mevcut iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler 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.

Gastrointestinal (GI) etkiler, ülserasyon, kanama ve perforasyon riski

BERKOFEN de dahil NSAİİ'ler enflamasyon, kanama, ülserasyon ve mide, ince veya kalın bağırsak perforasyonu gibi fatal olabilecek ciddi gastrointestinal advers etkilere yol açabilirler. Bu advers olaylar NSAİİ tedavisi gören hastalarda herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da herhangi bir semptom vermeksizin ortaya çıkabilir. NSAİİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki görülen beş hastadan sadece birinde semptomlar kendini gösterir. 3-6 ay NSAİİ tedavisi gören hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise %2-4'ünde 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.

Önceden ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanaması olan hastalarda NSAİİ'ler çok dikkatli yazılmalıdır. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanaması olan NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama görülme riski, bu risk faktörlerinden hiçbirisi olmayan hastalara göre 10 kattan daha fazladır. NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama riskini

arttıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, NSAİİ tedavi süresinin uzun olması, sigara, alkol kullanımı, ileri yaş, genel sağlık durumunun zayıf olmasıdır. Ani fatal gastrointestinal olaylar en çok yaşlı veya güçten düşmüş hastalarda görüldüğünden, bu hasta popülasyonuna tedavi süresince özellikle dikkat edilmelidir.

NSAİİ tedavisi gören hastalarda olası bir gastrointestinal advers etki riskini minimize etmek için, en küçük etkin doz mümkün olabilecek en kısa süre boyunca kullanılmalıdır. Hasta ve doktorlar NSAİİ tedavisi boyunca gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları bakımından dikkatli olmalıdır ve herhangi bir gastrointestinal advers etki şüphesi durumunda derhal ilave değerlendirme ve tedavi başlatılmalıdır. Hatta ciddi bir gastrointestinal advers etki olasılığı ortadan kalkana kadar NSAİİ tedavisi sonlandırılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda NSAİİ tedavisi dışında başka alternatif tedaviler uygulanmalıdır.

Gastrointestinal kanama riski, 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 kombine aspirin 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.

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

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

Yaşlı hastalarda NSAİİ ilaçlara karşı artan sıklıkta advers reaksiyon (özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon) mevcuttur.

Böbrekler üzerindeki etkiler

Önemli ölçüde dehidratasyonu olan hastalarda ibuprofen tedavisi başlatılırken dikkatli olunmalıdır.

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 perfüzyonunun sürdürülmesini destekleyici bir rolü bulunduğu hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ uygulaması prostaglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya, ve ikincil olarak böbrek yetmezliğini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böyle bir reaksiyon riski en yüksek olanlar, böbrek fonksiyonları bozuk olanlar, kalp yetmezliği ve karaciğer bozukluğu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmesini sağlar.

İleri böbrek yetmezliği

Kontrollü klinik çalışmalarda BERKOFEN'in ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Dolayısıyla ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda BERKOFEN kullanımı önerilmez. Eğer BERKOFEN tedavisine başlanmalysa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından takibi önerilir.

Hematolojik etkiler

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

Solunum Hastalıkları

BERKOFEN, bronşiyal astımı veya allerjik hastalığı olan veya önceden geçirmiş olan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu gibi hastalarda ibuprofenin bronkospazma neden olduğu bildirilmiştir.

Aseptik menenjit

İbuprofen tedavisindeki hastalarda nadiren aseptik menenjit gözlenmiştir. Sistemik lupus eritematozus ve ilişkin bağ dokusu hastalıklarında daha büyük bir olasılıkla oluşmasına rağmen altta yatan kronik hastalığı olmayanlarda da aseptik menenjit bildirilmiştir.

Deri reaksiyonları

Çok ender durumlarda NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere, bazıları ölümcül olan ağır deri reaksiyonları bildirilmiştir. Hastalarda bu tür reaksiyon riskinin, tedavinin erken dönemlerinde en yüksek olduğu görülmektedir. 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.

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

İçeriğinde bulunan sorbitol (E420) nedeniyle nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her bir poşetinde 202 mg sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

İçeriğinde bulunan renklendirici günbatımı sarısı FCF (FD&C yellow No.6) (E110), allerjik reaksiyonlara sebep olabilir. Allerjik reaksiyonlar seyrek fakat aspirine allerjik olan kişilerde E110 ile allerjik reaksiyon yaygındır. Aspirine allerjik kişiler BERKOFEN kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II antagonistleri:

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

Aminoglikozitler:

NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir. Çocuklarda ibuprofen ve aminoglikozitlerin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Anti-hipertansifler (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleri gibi):

Antihipertansif etkide azalma.

Antikoagülanlar:

Varfarin ve NSAİİ'lerin gastrointestinal kanama üzerindeki etkileri sinerjistikdir. Örn. antikoagülan etkide artış. NSAİİ'ler ve dikumarol grup, aynı enzim CYP2C9, tarafından metabolize edilirler.

Antitrombositer ajanlar:

NSAİİ'ler, trombosit fonksiyonunu inhibe ettikleri için tiklopidin gibi antitrombositer ajanlarla kombine edilmemelidir. Gastrointestinal kanama riskinde artış görülebilir.

Aspirin:

BERKOFEN ve aspirin birlikte kullanıldıklarında BERKOFEN'in proteinlere bağlanması azalır, ancak serbest BERKOFEN'in klerensi değişmez. Bu etkileşmenin klinik önemi bilinmemektedir. Fakat, diğer NSAİİ'ler ile de olduğu gibi 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. Arasıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

Beta-blokörler:

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

Bitkisel ekstraktlar:

Ginkgo biloba, NSAİİ'lerdeki kanama riskini potansiyalize edebilir.

Diüretikler (Tiazid, tiazid preperasyonları ve loop-diüretikleri):

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, BERKOFEN'in furosemid, bumetanid ve tiazid gibi bazı diüretiklerin natriüretik etkisini azalttığını göstermiştir. Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ayrıca tiazidlerin antihipertansif etkilerini de azaltırlar. NSAİİ'ler ile eş zamanlı tedavi süresince hastalar, böbrek yetmezliğinin işaretleri açısından dikkatle izlenmeli ve diüretik etkinliğin devam ettiği konusunda emin olunmalıdır.

Kaptopril:

Araştırmalar, ibuprofenin kaptoprilin sodyum atılımı üzerindeki etkisini azalttığını belirtmektedir.

Kardiyak glikozidler:

NSAİİ'ler kardiyak yetmezliği alevlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazmada kardiyak glikozid düzeylerini artırabilirler.

Kinolon türevi antibiyotikler:

Hayvan verileri, NSAİİ'lerin, kinolon antibiyotikleriyle ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğine işaret etmektedir. NSAİİ ve kinolonları birlikte alan hastalarda konvülsiyon gelişme riski artabilir. Cox-2 inhibitörleri ve diğer NSAİİ'ler: Potansiyel aditif etkiler nedeniyle, selektif siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Kolestiramin:

İbuprofenin, kolestiramin ile birlikte uygulanması, ibuprofenin gastrointestinal yoldaki absorpsiyonunu (%25) azaltabilir. Bu ilaçlar en az 2 saat ara ile verilmelidir.

Kortikosteroidler:

NSAİİ'ler ile gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış.

Lityum:

NSAİİ, plazma lityum düzeyini arttırmış (%15) ve renal lityum klerensini azaltmıştır (%20). Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple, NSAİİ ve lityum birlikte kullanıldıklarında hastalar lityum toksisitesi açısından dikkatle izlenmelidir.

Metotreksat:

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

Özellikle renal yetmezliği olan hastalarda, düşük doz metotreksat tedavisinde NSAİİ ve metotreksat arasında oluşabilecek olası interaksiyon riski dikkate alınmalıdır. Kombinasyon tedavisi verildiğinde renal fonksiyon izlenmelidir. 24 saat içerisinde NSAİİ ve metotreksatın birlikte uygulandığı durumlarda, metotreksat plazma düzeylerinin artışı ile meydana gelebilecek artmış toksisiteye dikkat edilmelidir.

Mifepriston:

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

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI):

SSRI ve NSAİİ'lerin her biri artmış kanama riski taşır. Bu risk kombinasyon tedavisi ile artar. Bu mekanizma, serotoninin trombositlerde alımının azalması ile bağlantılı olabilir.

Siklosporin:

NSAİİ'ler ile birlikte kullanımında böbrekteki prostasiklin sentezinin azalmasına bağlı olarak nefrotoksosite riskinde artış görülebilir. Kombinasyon tedavilerinde renal fonksiyon yakından izlenmelidir.

Sülfonilüre:

NSAİİ'ler sülfonilüre tedavilerini potansiyalize edebilirler. Sülfonilüre tedavisi görmekte olan hastalarda ibuprofen kullanımı ile çok seyrek hipoglisemi rapor edilmiştir.

Diğer analjezikler:

İki veya daha fazla NSAİİ'nin beraber kullanımı önlenmelidir.

Takrolimus:

NSAİİ'ler takrolimus ile beraber verildiğinde nefrotoksisite riskinde, böbrekte prostasiklin sentezinin azalmasına bağlı olarak artış olabilir. Kombinasyon tedavilerinde renal fonksiyon yakından izlenmelidir.

Zidovudin:

NSAİİ'ler zidovudin ile beraber verildiğinde hematolojik toksisite riskinde artış.

Eş zamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hematoma ve hemartroz riskinde artışa ilişkin belirti bulunmaktadır.

CYP2C9 İnhibitörleri:

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C/D (3. trimester)

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 etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken döneminde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük ve kardiyak malformasyon gastroşizis riskinde bir artışı göstermektedir. Kardiyovasküler malformasyonun mutlak riski %1'den daha düşük düzeylerden yaklaşık olarak %1,5'e yükselmiştir. Riskin tedavi dozu ve süresi ile yükseldiğine inanılmaktadır. Hayvanlarda, prostaglandin sentez inhibitörü uygulanmasının pre ve post-implantasyon kayıplarında artış ve embriyo/fetal ölümlerle sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, organogenez döneminde prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların sıklığında artışlar bildirilmiştir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesin olarak gerekli olmadıkça BERKOFEN verilmemelidir. BERKOFEN, gebe kalmaya çalışan veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde bulunan bir kadına verilirse, doz mümkün olduğu kadar düşük ve tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır.

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

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

Anne ve yenidoğanda gebeliğin sonunda aşağıdakilere neden olabilir:

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

Sonuç olarak, BERKOFEN gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Sınırlı sayıdaki klinik çalışmadan elde edilen verilere dayanılarak, tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi ibuprofen de çok az miktarda anne sütüne geçer. Bu nedenle eğer mümkünse emzirme döneminde BERKOFEN kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

BERKOFEN, sersemlik, rahavet, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi yan etkilere neden olabilir. Eğer bu yan etkiler görülürse, hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Oral İbuprofen için bildirilen advers olayların ortaya çıkış şekli, diğer NSAİİ'ler ile bildirilenlere benzer niteliktedir.

İbuprofen ile en azından ilişkisi olası bulunan yan etkiler, MedDRA sıklık konvensiyonu ve sistem organ sınıfı ile aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmeyen (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın Olmayan	Rinit
	Seyrek	Aseptik menenjit (özellikle sistemik lupus eritematozus ve karma bağ dokusu hastalığı gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda) boyun sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, yön duygusunu yitirme gibi semptomlarla birlikte
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın Olmayan	Lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Anaflaktik reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın Olmayan	İnsomnia, anksiyete
	Seyrek	Depresyon, konfüzyonal durum Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
	Yaygın Olmayan	Parestezi, somnolans
	Seyrek	Optik nevrit
Göz hastalıkları	Yaygın Olmayan	Görme bozukluğu
	Seyrek	Toksik optik nöropati
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın Olmayan	Duyuma bozukluğu
	Seyrek	Tinnitus, vertigo
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
	Bilinmeyen	Kolit ve Crohn hastalığı
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın Olmayan	Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu
	Seyrek	Hepatik hasar
	Çok Seyrek	Hepatik yetmezlik
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
	Yaygın Olmayan	Ürtiker, kaşıntı, purpura, anjiyoödem, ışığa duyarlılık reaksiyonu
	Çok Seyrek	Stevens-Johnson sendromu dahil büllöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme
	Bilinmiyor	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)
Böbrek ve idrar hastalıkları	Yaygın Olmayan	Tubulo-interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
	Seyrek	Ödem

Nonsteroid antienflamatuar tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü ya da inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

En sık olan yan etkiler GI sistemde görülür. Peptik ülser, perforasyon ve GI kanama, bazen ölümcül olabilir ve özellikle yaşlılarda görülebilir. İbuprofen uygulamasını takiben bulantı, kusma, diyare, hazımsızlık, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolitin şiddetlenmesi ve Crohn hastalığı rapor edilmiştir. Daha az sıklıkla gastrit görülmüştür.

Bağışıklık sistemi hastalıkları: NSAİİ ile tedaviyi takiben hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir. Bunlar; spesifik olmayan alerjik reaksiyon ve anafilaksi, astım, kötüleşmiş astım, bronkospazm veya dispneyi içeren solunum yolu reaktivitesi veya döküntü (çeşitli tiplerde), kaşıntı, ürtiker, purpura, anjiyoödem ve daha nadir olarak eksfoliyatif ve büllöz dermatozları (Steven-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme dahil) içeren deri bozukluklarıdır.

İbuprofen trombosit agregasyonunda reversibl inhibisyon yaparak kanama süresini uzatabilir.

İstisnai olarak, varisella süresince ciddi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlu komplikasyonlar oluşabilir.

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: 08003140008; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Toksosite

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

Semptomlar

Ön planda görülen semptomlar bulantı, karın ağrıları ve kusma (kanlı olabilir) gibi gastrointestinal sistem semptomları ve baş ağrısı, kulak çınlaması, konfüzyon ve nistagmustur. Yüksek dozlarda bilinç kaybı, konvülsiyonlar (esasen çocuklarda). Bradikardi, kan basıncında düşüş. Hipernatremi, böbrek etkileri, hematüri. Olası karaciğer etkileri. Hipotermi ve erişkin respiratuar distres sendromu nadir olarak bildirilmiştir. Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz oluşabilir.

Tedavi

Gerekli ise mide yıkanır, karbon verilir. Gastrointestinal problemler varsa antiasidler verilir. Hipotansiyon varsa, intravenöz sıvı ve gerekirse inotropik destek. Yeterli diürezi sağlayınız. Asid-baz ve elektrolit bozukluklarını düzeltiniz. Diğer semptomatik tedavileri uygulayınız.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal antienflamatuar ilaçlar

ATC kodu: M01AE01

İbuprofen analjezik, anti-inflamatuar ve antipiretik aktiviteye sahip bir propiyonik asit türevidir. İbuprofenin terapötik etkilerinin siklooksijenaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu inhibitör etki, prostaglandin sentezinde belirgin bir düşmeyle sonuçlanmaktadır.

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 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 4.5).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İbuprofen gastrointestinal kanaldan kolaylıkla emilerek kullanımdan bir iki saat sonra doruk serum konsantrasyonlarına ulaşılır.

Dağılım:

İbuprofen, plazma proteine yüksek oranda bağlanır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

İbuprofen karaciğerde iki inaktif metabolite metabolize olur. Bu metabolitler değişmemiş ibuprofen ile birlikte böbreklerden bu şekilde veya konjugatları şeklinde atılır. Böbreklerden atılım hızlı ve tamdır. Eliminasyon yarı ömrü ortalama iki saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

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	400	800	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 görülmeme 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 antiinflamatuarlar için tipiktir ve insanlarda anlamlılığı şüphelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Arjinin

Sodyum bikarbonat

Kolloidal silika, susuz

Sodyum siklamat

Sukraloz
Sorbitol (E420)
Portakal aroması
Gün batımı sarısı FCF (FD&C yellow No.6) (E110)

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BERKOFEN, PE/Al folyo poşetlerde ambalajlanmaktadır. Her bir karton kutu 10 veya 50 adet poşet içerir.

Her ticari takdim şekli satılmayabilir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Berko İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16-18 Ataşehir/İstanbul
0216 456 65 70 (Pbx)
0216 456 65 79 (Faks)
info@berko.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

26.11.2008/217 - 26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.11.2008
Ruhsat yenileme tarihi: 13.01.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ