

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Bİ-PROFENİD 100 mg uzatılmış salımlı çentikli tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette, iç içe geçmiş iki tabakada (beyaz renkli çabuk salımlı tabakada 50 mg ve sarı renkli değiştirilmiş salımlı tabakada 50 mg olmak üzere) toplam 100 mg ketoprofen bulunur.

Yardımcı maddeler:

Laktoz (inek sütü kaynaklı)	171,33 mg
Buğday nişastası (gluten)	171,33 mg
Riboflavin sodyum fosfat (E 106)	0,25 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Oral kullanıma uygun şekilde oval, sarı ve beyaz iki tabakalı çentikli tablet. Çentiğin amacı yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinlerde ve 15 yaşından büyük çocuklarda şunlarla sınırlıdır:

- Uzun süreli semptomatik tedavi:
 - kronik inflamatuvar romatizma, özellikle romatoid artrit, ankilozan spondilit (veya Fiessinger-Leroy-Reiter sendromu ve psoriatik artrit gibi ilgili sendromlar),
 - Bazı Osteoartrit tipleri.
- Akut alevlenmelerin kısa süreli semptomatik tedavisi:
 - Skapulo-humeral periartrit, tendinit, bursit gibi romatizmal hastalıklar,
 - mikrokristalin artrit,
 - osteoartrit,
 - bel ve sırt ağrısı,
 - radikülalji(Sinir kökü iltihabından kaynaklı ağrı),
 - iyi huylu post-travmatik akut kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Semptomları hafifletmek için mümkün olan en kısa süre için etkili olan en düşük doz kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Maksimum günlük doz 200 mg'dır. Günlük 200 mg'lık mutad doz ile tedaviye başlanmadan önce yarar/risk oranı dikkatle değerlendirilmelidir; daha yüksek dozların kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

- Uzun süreli semptomatik tedavi: günde bir veya iki adet 100 mg tablet, yani günde 100 veya 200 mg.
- Akut alevlenmelerin kısa süreli semptomatik tedavisi: günde iki adet 100 mg tablet, yani günde 200 mg.

Günlük doz, bir seferde veya iki doza bölünerek alınmalıdır.

Uygulama şekli:

Oral yoldan uygulanır.

Tabletler yemekler sırasında ya da en azından bir ara öğün ile birlikte, 1 bardak su ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Bu hastalara ketoprofen verilirken başlangıç dozunun düşürülmesi ve gerekirse dozun böbrek toleransına göre ayarlanması önerilir. Ciddi böbrek yetmezliğinde kontrendikedir (bkz. Kontrendikasyonlar).

Karaciğer yetmezliği:

Bu hastalara ketoprofen verilirken minimum etkin günlük dozun uygulanması ve karaciğer fonksiyonlarının takibi önerilir. Ciddi karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Ketoprofen 15 yaşından küçük ergenlerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda NSAİİ yan etkileri artmış olduğu için özellikle fatal olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon açısından dikkatli olunmalıdır, böbrek fonksiyonlarına göre doz azaltılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Ketoprofen veya Bölüm 6.1’de bahsedilen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde,
- Ketoprofen, asetilsalisilik asit (ASA) veya diğer non-steroidal antiinflamatuvar ajanlara (NSAİİ) aşırı duyarlılık reaksiyonu (örn. bronkospazm, astım atakları, rinit, anjiyoödem, ürtiker) ve diğer alerjik tipte reaksiyon geliştirdiği bilinen hastalarda kontrendikedir. Bu hastalarda ciddi, nadiren ölümcül anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).
- Aktif peptik ülseri olan veya gastrointestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon hikayesi bulunan kişilerde,
- Gastrointestinal kanama, serebrovasküler kanama veya herhangi bir başka aktif kanaması olan kişilerde,
- Ciddi kalp yetmezliğinde,
- Ciddi karaciğer yetmezliğinde,
- Ciddi böbrek yetmezliğinde,
- Gebeliğin 24. haftasından (6. ayından) itibaren (bkz. Bölüm 4.6),
- Koroner arteriyel by-pass grefti (CABG) cerrahisinde perioperatif ağrının tedavisinde kontrendikedir.

Bu tıbbi ürün, buğday alerjisi olan hastalarda (Çölyak hastaları hariç) 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.

Bİ-PROFENİD koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) riskler

- NSAİİ’ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler.

Yaşlı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Fetal ölüm riski

- Bİ-PROFENİD 100 mg uzatılmış salımlı çentikli tablet, kardiyopulmoner toksisitesi (duktus arteriyozusta daralma ve oligo-hidramniyoz başlangıcı, bkz. Bölüm 4.3) nedeniyle tek dozdan sonra bile fetal ölüm riski taşır.

Doğmamış çocuk üzerindeki etkiler

- Bİ-PROFENİD 100 mg uzatılmış salımlı çentikli tablet ayrıca yeni doğan çocuğu böbrek hasarı (böbrek yetmezliği), duktus arteriyozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon riskine maruz bırakır. (Bkz. Bölüm 4.6).

-Bİ-PROFENİD 100 mg uzatılmış salımlı çentikli tablet, gebe kadınlarda gebeliğin 6. ayının başından itibaren (24 haftalık gebelik) kontrendikedir. Planlı gebeliklerde veya ilk 5 ayda (gebeliğin 24. haftasından önce) Bİ-PROFENİD 100 mg uzatılmış salımlı çentikli tablet yalnızca kesinlikle gerekliyse reçete edilmelidir.

Genel

Bİ-PROFENİD 100 mg tablet'in kortikosteroidlerin yerine geçmesi veya kortikosteroid yetersizliğini tedavi etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin birdenbire kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzatılmış kortikosteroid tedavisi altındaki hastalarda; eğer kortikosteroidlerin kesilmesi kararı alındıysa, tedavinin yavaşça azaltılarak sonlandırılması gerekir.

Bİ-PROFENİD'in (ateş ve) inflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanılabilirliğini azaltabilir.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken en kısa süre boyunca minimum etkili doz kullanılarak en düşük düzeye indirilebilir. (bkz. Bölüm 4.2 ve '*Gastrointestinal Etkiler*' ve '*Kardiyovasküler etkiler ve serebrovasküler hastalıklar*')

Ketoprofenin, siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Yaşlılarda: Yaşlı hastalarda, özellikle ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon olmak üzere, NSAİİ'lere karşı ortaya çıkan advers reaksiyon sıklığında artış söz konusudur. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, yaşlıların (65 yaş ve üzeri) tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır. (bkz. Bölüm 4.2)

Gastrointestinal (GI) etkiler - ülserasyon, kanama veya perforasyon riski

Gastrointestinal bir bozukluk öyküsü bulunmayan veya öncü bir belirti bulunmayan kişilerde de, tüm NSAİİ'ler ile tedavinin herhangi bir döneminde, ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama, inflamasyon, ülserasyon veya perforasyon riski bildirilmiştir.

Bazı klinik ve epidemiyolojik kanıtlar ketoprofenin, diğer NSAİİ'lere kıyasla, özellikle yüksek dozlarda alındığında yüksek gastrointestinal kanama riskiyle ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (bkz.Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.3).

Gastrointestinal kanama, ülserasyon ve perforasyon riski, özellikle hemoraji ve perforasyon ile kombine ülser hikayesi olan hastalarda, yaşlı hastalarda ve vücut ağırlığı düşük hastalarda artan NSAİİ dozu ile artmaktadır (bkz.Bölüm 4.3). Bu hastalarda tedaviye mevcut olan en düşük doz ile başlanmalıdır. Bu hastalarda ve ayrıca eş zamanlı olarak düşük dozda aspirin ve gastrointestinal

kanama riskini arttırabilecek diğer ilaçları kullanan hastalarda koruyucu ajanlar (örn. Misoprostol veya proton pompası inhibitörleri) ile kombinasyon düşünülmelidir (bkz.Bölüm 4.5).

NSAİİ'ler, gastrointestinal hastalık (örn. ülseratif kolit, Crohn hastalığı) geçmişi olan hastaların durumlarını kötüleştirebileceği için bu hastalara dikkatle verilmelidir ve hastalar yakından takip edilmelidir. (bkz.Bölüm 4.8)

Özellikle tedavinin ilk evrelerinde, gastrointestinal toksisite hikayesi olan, özellikle yaşlı hastalar, herhangi bir sıra dışı abdominal semptomu bildirmelidir.

Bİ-PROFENİD dahil olmak üzere NSAİİ uygulanan hastalarda, herhangi bir zamanda mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi ölümcül olabilen ciddi Gİ advers olaylar meydana gelebilir. Bu ciddi advers olaylar, NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, bir uyarı semptomuyla birlikte olsun veya olmasın; herhangi bir anda meydana gelebilir. Üst gastrointestinal sistemde ciddi bir advers olay oluşan beş hastadan sadece birinde semptom görülür. NSAİİ'lerin neden olduğu üst gastrointestinal ülserler, ağır kanama veya perforasyon, 3-6 ay süreyle tedavi edilmiş hastaların yaklaşık % 1'inde; bir yıl süreyle tedavi edilmiş hastaların yaklaşık %2-4'ünde meydana gelir. Bu eğilim kullanım süresi uzadıkça devam eder ve tedavinin gidişatı sırasında herhangi bir anda ciddi bir gastrointestinal olayın oluşması ihtimalini arttırır. Ancak kısa süreli tedavi de risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanaması hikayesine sahip hastalara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Geçmişte peptik ülser hastalık ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan NSAİİ kullanan hastalarda, bu risk faktörlerinden hiçbirini taşımayan hastalara kıyasla 10 kattan daha fazla artmış Gİ kanama gelişme riski bulunmaktadır.

Oral kortikosteroidler, antikoagülanlar (örn. varfarin), selektif serotonin-re-uptake inhibitörleri (SSRI) veya anti-platelet ajanları (örn. aspirin) ve nikorandil gibi ülser ve kanama riskini arttırabilecek ilaçlarla eş zamanlı kullanan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal kanama riskini arttıran diğer faktörler; NSAİİ tedavisi süresinin uzun olması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel sağlık durumunun bozuk olmasıdır. Spontan rapor edilen ölümcül gastrointestinal olayların çoğu, yaşlı veya zayıf düşmüş hastalarda meydana gelmektedir ve bu nedenle bu hasta popülasyonunun tedavisinde özel dikkat gösterilmesi gerekir.

NSAİİ'ler ile ilişkili olarak çok seyrek pankreatit bildirilmiştir.

Ketoprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon meydana gelmesi durumunda tedaviye son verilmelidir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel advers gastrointestinal olay riskini minimize etmek için, en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa süre boyunca kullanılmalıdır. Hastalar ve hekimler, NSAİİ tedavisi sırasında gastrointestinal ülserasyon ve kanama semptomları ve bulguları açısından tetikte olmalıdır. Eğer ciddi bir gastrointestinal advers olay şüphesi varsa, derhal ilave değerlendirme yapılmalı ve tedavi başlatılmalıdır. Ciddi bir gastrointestinal advers olay olasılığı ortadan kalkana kadar; NSAİİ kesilmelidir. Yüksek risk bulunan hastalarda, NSAİ ilaç dışındaki alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Kardiyovasküler etkiler ve serebrovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler trombotik etkiler

Bazı selektif COX-2 inhibitörü ya da non-selektif NSAİİ'lerle, 3 yıla varan klinik araştırmalar, ölümcül olabilecek derecede ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olaylarda, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabileceğini göstermiştir. COX-2 selektif ve non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer riske sahip olabilir. Bilinen KV hastalığı olan hastalar daha büyük risk altında olabilir. NSAİİ'lerle tedavi edilen hastalarda KV advers olay riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Daha önce KV semptomlar yaşanmamış olsa bile, hekimler ve hastalar bu tür olayların ortaya çıkmasına karşı tetikte olmalıdır. Hastalar, ciddi KV toksisite belirti ve/veya semptomları hakkında ve meydana geldikleri takdirde yapılması gerekenler hakkında bilgilendirilmelidir.

NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak su ve sodyum tutulması ve ödem bildirilmiş olması nedeniyle, su ve sodyum tutulması, hipertansiyon ve/veya hafif ile orta şiddette konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması gereklidir.

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler, belirli NSAİİ'lerin (özellikle yüksek dozlarda ve uzun bir süre boyunca kullanıldığında) kullanımının arteriyel trombotik olay (ör. miyokard enfarktüsü veya inme) riskinde hafif bir artışla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ketoprofen için bu artan riski ortadan kaldırmak için şu anda yeterli veri yoktur.

Tüm NSAİİ'ler ile olduğu gibi, önceden mevcut kontrol altına alınamayan hipertansiyonu, konjestif kalp yetmezliği, yerleşik iskemik kalp hastalığı, periferik arteriyel hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastaların tedavisinde dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

Benzer bir değerlendirme, kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerinin (hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara kullanımı) bulunduğu hastalarda uzun süreli tedaviye başlamadan önce de yapılmalıdır.

Koroner arter bypass cerrahisi durumlarında perioperatif ağrı için aspirin dışı NSAİİ uygulanan hastalarda arteriyel trombotik olayların riskinde artış bildirilmiştir.

Aspirinin birlikte kullanılması durumunda, NSAİİ ile ilişkili ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskinin azalacağına dair tutarlı herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirin ve bir NSAİİ'nin eş zamanlı kullanımı ciddi gastrointestinal olay riskini kesinlikle arttırmaktadır.

Koroner arter by-pass (CABG) cerrahisini takiben ilk 10-14 gün içindeki ağrının tedavisi için selektif bir COX-2 inhibitörü olan NSAİİ ile yapılan, geniş ölçekli, kontrollü iki klinik çalışmada, miyokard enfarktüsü ve inme sıklığının arttığı bulunmuştur.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, istenmeyen kardiyovasküler olay riskini minimize etmek için; en düşük etkili dozun, mümkün olan en kısa süre boyunca kullanılması gerekir.

Hastalar ciddi kardiyovasküler olayların semptom ve/veya bulguları hakkında bilgilendirilmeli; bu semptomlar meydana gelirse alınacak önlemler hastalara öğretilmelidir.

Cilt reaksiyonları

NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN, Lyell sendromu) gibi bazıları ölümcül olabilecek ciddi cilt reaksiyonları çok nadiren bildirilmiştir (bkz.Bölüm 4.8).

Tedavinin başlangıcındaki hastaların bu reaksiyonlara ilişkin yüksek risk grubunda olduğu görülmüştür. Hastalarda bu reaksiyonların ortaya çıkma riskinin tedavinin erken döneminde en yüksek düzeyde olduğu ve ortaya çıkan reaksiyonun, olguların çoğunda tedavinin ilk ayı içinde başladığı görülmektedir. Bu ciddi olaylar herhangi bir ön uyarı olmaksızın meydana gelebilir. Hastaların ciddi cilt semptom ve bulguları hususunda bilgilendirilmesi gerekir. Ciltte döküntü, mukozal lezyon ve herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonunu görülür görülmez tedaviye son verilmelidir.

Bu advers reaksiyonların insidansı, tedavinin başlangıcında daha yüksek görünmektedir ve çoğu vakada tedavinin ilk ayı içinde ortaya çıkmaktadır. Bİ-PROFENİD ile tedavi, deri döküntüsü, mukozal hasar veya diğer aşırı duyarlılık belirtileri ortaya çıkar çıkmaz kesilmelidir.

Ketoprofen ile sabit pigmentli eritem (FPE) vakaları bildirilmiştir.

Ketoprofen ile ilişkili sabit pigmenli eritem (FPE) öyküsü olan hastalarda ketoprofen yeniden başlatılmamalıdır.

Altta yatan enfeksiyonların semptomlarının maskelenmesi

Bİ-PROFENİD, enfeksiyon semptomlarını maskeleyebilir, bu da uygun tedavinin gecikmeli olarak başlatılmasına ve böylece enfeksiyonun sonucunun kötüleşmesine neden olabilir. Bu, bakteriyel toplum kökenli pnömonide ve su çiçeğinin bakteriyel komplikasyonlarında gözlenmiştir. Bİ-PROFENİD, enfeksiyona bağlı ateş veya ağrının giderilmesi için uygulandığında, enfeksiyonun

izlenmesi önerilir. Hastane dışı ortamlarda, semptomlar devam ederse veya kötüleşirse hasta bir doktora başvurmalıdır.

Renal etkiler

Renal prostaglandinlerin vazodilatör etkisini inhibe ederek, NSAİİ'lerin glomerüler filtrasyonu azaltarak fonksiyonel böbrek yetmezliğine neden olma olasılığı yüksektir. Bu istenmeyen etki doza bağlıdır.

Diürez ve böbrek fonksiyonunun tedavinin başlangıcında veya dozdaki bir artıştan sonra aşağıdaki risk faktörlerine sahip hastalarda izlenmesi önerilir:

- yaşlılar,
- ADE inhibitörleri, sartanlar, diüretikler gibi ilişkili ilaçlar (bkz. Bölüm 4.5),
- nedeni ne olursa olsun hipovolemi,
- kalp yetmezliği,
- kronik böbrek yetmezliği,
- nefrotik sendrom,
- lupus nefriti,
- hepatik siroz

NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlarla sonuçlanmıştır. Renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun sağlanmasında dengeleyici rol oynadığı hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Bu hastalarda, NSAİİ kullanımı doza bağlı olarak prostaglandin formasyonunda azalmaya ve belirgin bir renal dekompanseasyona sebep olabilen ikincil bir renal akışta azalmaya neden olabilir. Yetersiz böbrek fonksiyonu, kardiyak bozukluk, karaciğer yetmezliği, diüretik ve ADE inhibitörü kullanımı olan hastalar ve yaşlı hastalar bu reaksiyon açısından yüksek risk altındadır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

İlerlemiş böbrek hastalığı

İleri böbrek hastalığı olan hastalarda Bİ-PROFENİD kullanımına ilişkin kontrollü klinik çalışma verisi mevcut değildir. Bu sebeple, ileri böbrek hastalığı olan hastalarda Bİ-PROFENİD ile tedavi önerilmemektedir. Bİ-PROFENİD tedavisine başlanması gerekirse, hastanın renal fonksiyonlar açısından yakından takip edilmesi önerilebilir.

Su ve sodyum tutma

Olası ödem, hipertansiyon veya hipertansiyonun alevlenmesi ve kalp yetmezliğinin alevlenmesi ile birlikte su ve sodyum tutulumu meydana gelebilir. Hipertansiyon veya kalp yetmezliği olan hastalarda tedavinin başlangıcından itibaren klinik izleme gereklidir. Antihipertansif ajanların etkisi azalabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Hiperkalemi

Özellikle diyabet hastalığı olan, böbrek yetmezliği olan ve/veya hiperkalemiyi indükleyen ajanlarla eş zamanlı tedavi alan hastalarda hiperkalemi gelişebilir (bkz. Bölüm 4.5). Bu hastalarda kan potasyum seviyelerinin düzenli olarak izlenmesi gereklidir.

Bu tıbbi ürünün, başka bir non-steroidal antiinflamatuvar ilaç, oral antikoagülan, lityum, analjezikte aspirin, antipiretik veya antiinflamatuvar dozları, haftada 20 mg'dan daha fazla dozda metotreksat, düşük moleküler ağırlıklı heparinler, ilgili ürünler, fraksiyonlanmamış heparinler (tedavi edici dozlarda ve/veya yaşlılarda) ve pemetreksedle tedavi sırasında eş zamanlı kullanımından ve hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.5)

Kadın doğurganlığı

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ketoprofenin kullanımı kadınlarda doğurganlığı azaltabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlar için tavsiye edilmemektedir. Gebe kalmakta güçlük çeken veya infertilite tetkikleri yaptırmakta olan kadınlarda NSAİİ kullanımının bırakılması düşünülmelidir.

Hepatik etkiler

Karaciğer fonksiyon testleri anormal sonuç veren veya karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda, özellikle uzun süreli tedavi sırasında transaminaz seviyeleri periyodik olarak değerlendirilmelidir. Ketoprofenle nadiren sarılık ve hepatit vakaları bildirilmiştir.

Bİ-PROFENİD dahil, NSAİİ alan hastaların yaklaşık %15'inde, bir veya daha fazla karaciğer testinde sınırdan yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anormallikleri, tedavinin sürdürülmesiyle ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya geçici olabilir. NSAİ ilaçlarla yapılan klinik araştırmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST düzeylerinde önemli artışlar (normalin üst sınırının yaklaşık üç katı veya üstünde) görüldüğü rapor edilmiştir. Buna ilaveten, sarılık, ölümcül fulminant hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi nadir ve bazıları ölümle sonuçlanan ağır karaciğer reaksiyonları olan vakalar bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunu gösteren semptom ve/veya bulguları olan ya da karaciğer testlerinde anormallik bulunan bir hasta Bİ-PROFENİD 100 ile tedavi edilirken; daha ağır bir karaciğer reaksiyonu gelişmesine kanıt olabilecek belirtiler açısından incelenmesi gerekir. Eğer karaciğer hastalığıyla uyumlu klinik semptom ve bulgular gelişirse ya da sistemik belirtiler (örn. eozinofili, döküntü, vb.) meydana gelirse, Bİ-PROFENİD'in kesilmesi gerekir.

Görme bozuklukları

Bulanık görme gibi görsel rahatsızlıklar ortaya çıkması halinde tedavi durdurulmalıdır.

Anafilaktoid reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, daha önce bilinen Bİ-PROFENİD 100 mg tablet kullanımı olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir. Bİ-PROFENİD 100 mg tablet, aspirin triadı bulunan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak astımlı hastalarda, aspirin veya diğer NSAİİ'leri aldıktan sonra meydana gelir. Nazal polipi olsun veya olmasın; astımlı hastada rinit belirtileri veya ağır, ölümcül bronkospazm oluşabilir (bkz. Kontrendikasyonlar ve önlemler - Önceden mevcut olan astım). Anafilaktoid reaksiyon meydana gelen vakalarda acil tıbbi yardım aranması gerekir.

Kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği

ADE inhibitörleri, sartanlar, diüretikler gibi eş zamanlı ilaç kullanan (bkz. Bölüm 4.5), sebebi ne olursa olsun hipovolemisi olan, Kalp yetmezliği, sirozu, lupus nefropatisi ve nefrozu olan hastalar, diüretik tedavisi uygulanan hastalar ve kronik böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, özellikle de hastalar yaşlı ise tedavinin başlangıcında idrar çıkışı ve böbrek fonksiyonu dikkatle takip edilmelidir. Bu hastalara ketoprofen uygulanması, renal kan akımında prostaglandin inhibisyonundan kaynaklanan bir azalmaya neden olabilmekte ve böbrek bozukluğuna yol açabilmektedir. Bu advers etki doza bağımlıdır.

Konjestif Kalp Yetmezliği ve Ödem

NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak sıvı ve sodyum tutulması ve ödem bildirilmiş olması nedeniyle, sıvı ve sodyum tutulması, hipertansiyon ve/veya hafif ile orta şiddette konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması gereklidir.

Olası ödem, hipertansiyon ya da hipertansiyonun veya kalp yetmezliğinin şiddetlenmesi ile sıvı ve sodyum tutulması meydana gelebilir. Hipertansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda tedavinin başından itibaren klinik izlem gerekmektedir. Antihipersensitif ajanların etkisi azalabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Hipertansiyon

Bİ-PROFENİD 100 mg Tablet dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonun yeni başlamasına veya önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir ki her iki durum da kardiyovasküler olay sıklığının artmasına katkı yapabilir. Tiazid veya loop diüretikleri kullanan hastaların NSAİİ alırken bu tedavilere verdiği yanıt bozulabilir. Bİ-PROFENİD 100 mg tablet dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisi başlatıldığı sırada ve tedavi boyunca kan basıncı yakından takip edilmelidir. NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak sıvı tutulması ve ödem bildirilmiş olması nedeniyle, sıvı tutulması, hipertansiyon ve/veya hafif ile orta şiddette konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması gereklidir.

Solunum bozuklukları

Kronik rinit, kronik sinüzit ve/veya nazal polipoz ile kombine astımı olan hastalar, popülasyonun geri kalanına kıyasla aspirin ve/veya diğer NSAİİ'lere alerji geliştirme açısından daha yüksek risk taşırlar. Özellikle aspirin veya NSAİİ'lere alerjisi olan hastalarda bu ilacın kullanımı astım atakları ve bronkospazma neden olabilir. (bkz. Bölüm 4.3)

Hematolojik etkiler

Bİ-PROFENİD 100 mg tablet dahil, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı tutulması, gizli veya ağır gastrointestinal kan kaybı ya da kan yapımı (eritropoiezis) üstünde tam olarak açıklanamayan etkisi olabilir. Bİ-PROFENİD 100 mg tablet dahil, NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi gören hastalarda eğer anemi semptom veya bulguları görülürse, hemoglobin veya hematokrit kontrolü yapılmalıdır. NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bazı hastalarda kanama zamanını uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, trombosit fonksiyonu üstündeki etkileri niceliksel olarak daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Bİ-PROFENİD 100 mg tablet alan hastalar, trombosit fonksiyonlarındaki değişikliklerden ters etkilenebilecekleri için; tıpkı kanama bozukluğu olan ya da antikoagülan alan hastalar gibi dikkatle takip edilmelidir.

Önceden mevcut olan astım

Astımı olan hastalarda aspirine-duyarlı astım bulunabilir. Aspirine-duyarlı astım bulunan hastalarda aspirin kullanılmasıyla ölümcül olan ağır bronkospazm meydana gelmesi ilişkilendirilmiştir. Aspirine-duyarlı hastalarda, aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında çapraz reaktivite bildirilmiştir. Bİ-PROFENİD 100 mg tablet, bu tip aspirin duyarlılığı bulunan hastalarda uygulanmamalıdır ve önceden mevcut astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gebelik

Gebeliğin son döneminde, diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi duktus arteriyozusun erken kapanmasına neden olabileceği için Bİ-PROFENİD kullanımından kaçınılmalıdır.

Hastalar için bilgi

Bir NSAİİ ile tedaviyi başlatmadan önce ve devam eden tedavi süresince, periyodik olarak hastalara aşağıdaki bilgilerin verilmesi gerekir. Hastaların yazılan her reçeteye eşlik eden NSAİİ Kılavuzu'nu okuması teşvik edilmelidir.

1- Diğer NSAİİ'ler gibi, Bİ-PROFENİD 100 mg tablet de miyokard enfarktüsü veya inme gibi ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olabilir ki bunlar hastaneye yatışla ve hatta ölümle neticelenebilir. Her ne kadar ciddi kardiyovasküler olaylar uyarıcı semptomlar olmadan meydana gelebilirse de, hastaların göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik, konuşma güçlüğü gibi semptom ve bulgular konusunda tetikte olmaları ve gösterge oluşturan her hangi bir semptom veya bulgu gözlediği anda tıbbi tavsiye aramaları gerekir. Hastalara bu izlemin taşıdığı önemin anlatılması gerekir.

2- Diğer NSAİİ'ler gibi, Bİ-PROFENİD 100 mg tablet de gastrointestinal rahatsızlık ve nadir olarak ülser, kanama gibi hastaneye yatışla ve hatta ölümle neticelenen ciddi gastrointestinal yan etkilere neden olabilir. Her ne kadar ciddi gastrointestinal kanal ülserasyonları ve kanama, uyarı semptomları olmadan meydana gelebilirse de, hastaların ülserasyon ve kanama semptomlarına karşı tetikte olması; epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemez gibi gösterge oluşturan herhangi bir semptom veya bulgu gözlediği anda tıbbi tavsiye istemeleri gerekir. Hastalara bu takibin öneminin anlatılması gerekir.

3- Diğer NSAİİ'ler gibi, Bİ-PROFENİD 100 mg tablet de ciltte ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ciddi yan etkilere neden olabilir; bunlar hastaneye yatış ve hatta ölümle neticelenebilir. Her ne kadar ciddi cilt reaksiyonları uyarı semptomları ve bulguları olmadan meydana gelebilirse de, hastaların ciltte kabartı, döküntü, ateş veya kaşıntı gibi aşırı duyarlılık semptom ve bulgularına karşı tetikte olması; gösterge oluşturan herhangi bir semptom veya bulgu gözlediği anda tıbbi tavsiye istemesi gerekir. Hastalara, herhangi bir tipte cilt döküntüsü gelişirse derhal ilacı kesmeleri ve en kısa sürede hekime başvurmaları tavsiye edilmelidir.

4- Hastaların açıklanamayan kilo artışı veya ödemle ilgili semptom ve bulgularını derhal hekimlerine bildirmesi gerekir.

5- Hastaların karaciğer toksisitesiyle ilgili uyarıcı semptom ve bulgular (örn. bulantı, yorgunluk, uyuşukluk, kaşıntı, sarılık, karın sağ üst kadranda hassasiyet ve grip benzeri semptomlar) hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Eğer bunlar oluşursa, hastanın tedaviyi derhal kesmesi ve hemen tıbbi tedavi araması gerektiği anlatılmalıdır.

6- Hastaların anafilaksi-benzeri reaksiyonun belirtileri (örn. soluk alma güçlüğü, yüzde ve boğazda şişme) konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Eğer bunlar meydana gelirse, hastanın derhal acil tıbbi tedavi araması gerektiği anlatılmalıdır.

7- Hamileliğin son trimesterinde Bİ-PROFENİD 100 mg tablet kontrendikedir. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabilir.

Laboratuvar testleri

Ciddi gastrointestinal kanal ülserasyonları ve kanama, uyarı semptomları olmadan meydana gelebileceğinden; hekimlerin gastrointestinal kanama semptom ve bulgularını takip etmesi gerekir. NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi altındaki hastaların tam kan sayımları ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer veya böbrek hastalığıyla uyumlu klinik bulgu ve semptomlar gelişirse, sistemik göstergeler ortaya çıkarsa (örn. eozinofili, ciltte döküntü, vb.) veya anormal karaciğer testleri devam ederse veya kötüleşirse; Bİ-PROFENİD 100 mg tablet'in kesilmesi gerekir.

Buğday nişastası gluten ihtiva edebilir fakat bu eser miktardadır ve çölyak hastaları için güvenli olarak kabul edilebilir. (Buğday nişastasındaki gluten Avrupa Farmakope Monografında tanımlanan total protein testi ile sınırlandırılmıştır).

Bir tablet 2.5 mikrogramdan fazla gluten içermez.

Buğdaya alerjisi (çölyaktan farklı) olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Işığa duyarlılık veya fototoksisite reaksiyonu öyküsü olan hastalar yakından takip edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Hiperkalemi Riski

Belirli tıbbi ürünlerin veya terapötik sınıfların hiperkaleminin başlangıcını desteklemesi muhtemeldir: potasyum tuzları, kan potasyumunu artıran diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri, steroid olmayan anti-inflamatuarlar, heparin (düşük moleküler ağırlık veya fraksiyone olmayan), siklosporin veya takrolimus ve trimetoprim gibi immünosüpresanlar gibi.

Bu tıbbi ürünlerin birleştirilmesi hiperkalemi riskini artırır. Bu risk, özellikle bunlar birbirleriyle veya potasyum tuzları ile birleştirildiğinde potasyum koruyucu diüretiklerde özellikle yüksektir, örneğin bir ADE inhibitörünün bir NSAİİ ile kombinasyonu, önerilen önlemlere uyulduğu sürece daha az risk taşır.

Kan potasyumunu artıran tıbbi ürünlere özgü riskler ve kısıtlamalar için lütfen her maddeye yönelik gerçek etkileşimlere bakın.

Bununla birlikte, trimetoprim gibi bazı maddeler bu risk için belirli etkileşimlere tabi değildir. Fakat, yukarıda belirtilenler gibi diğer ilaçlarla birleştirildiğinde katkıda bulunan faktörler olarak işlev görebilirler.

Ketoprofenin aşağıdaki ürünlerle eş zamanlı uygulanması, hastanın klinik ve laboratuvar durumunun titizlikle izlenmesini gerektirir:

Bİ-PROFENİD'in aşağıdaki tıbbi ürünlerle kullanılması önerilmez:

- Diğer NSAİİ'ler (yüksek doz asetilsalisilik asit dahil):
Antiinflatuvar dozlarda (doz başına ≥ 1 g ve / veya günlük ≥ 3 g) veya analjezik veya antipiretik dozlarda (doz başına ≥ 500 mg ve / veya günlük <3 g) asetilsalisilik asit
Gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskinde artış
- Aspirin:
Bİ-PROFENİD aspirin ile eş zamanlı uygulandığında, Bİ-PROFENİD'in protein klirensi değişmemesine rağmen plazma proteinlerine bağlanması azalır. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir, bununla birlikte diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, advers etkilerin artma potansiyeli nedeniyle Bİ-PROFENİD ve aspirinin eş zamanlı uygulanması genellikle önerilmemektedir.
- Antikoagülanlar (K vitamini antagonistleri (örn. varfarin), trombin inhibitörleri (örn. dabigatran), direkt faktör Xa inhibitörleri (örn. apiksabin, rivaroksaban, edoksaban)):
Kanama riskinde artış.
Eş zamanlı uygulama kaçınılmaz olduğunda, yakın klinik takip ve hatta laboratuvar izlemi gerçekleştirilmelidir.
- Standart veya düşük molekül ağırlıklı heparinler ve ilgili maddeler (tedavi dozunda ve/veya yaşlı hastalarda):
Kanama riskinde artış (gastroduodenal mukozada NSAİİ'lere bağlı hasar).
Eş zamanlı uygulama kaçınılmaz olduğunda, yakın klinik takip gerçekleştirilmelidir.
- Lityum:
Böbrek yoluyla lityum atılımının azalması nedeniyle, plazma lityum seviyesinde, bazen toksik düzeylere ulaşabilen artış riski. Minimum lityum konsantrasyonu ortalaması % 15 oranında artmıştır ve böbrek lityum klirensi yaklaşık % 20 oranında azalmıştır. Gerekli görülen durumlarda plazma lityum düzeyleri yakından izlenmeli ve NSAİİ tedavisi sırasında ve sonrasında lityum doz düzeyleri ayarlanmalıdır.
- 20 mg/haftanın üzerinde dozlarda metotreksat:
Antiinflatuvar ilaçlar sebebiyle metotreksatın renal klirensinin azalması ile ilişkili olarak hematolojik metotreksat toksisitesi riskinde artış.

Ketoprofen ile tedaviye ara verilmesi veya başlatılması ile metotreksat uygulaması arasında en az 12 saatlik ara verilmelidir.
- Pemetreksed (hafif veya orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan, kreatinin klirensi 45 mL/dk - 80 mL/dk arasındaki hastalar)

Pemetreksed toksisitesi riskinde artış (NSAİİ'lerin pemetreksedin böbrek klirensini azaltması nedeniyle).

Bİ-PROFENİD'in aşağıdaki tıbbi ürünlerle kullanımında gerekli önlemler alınmalıdır:

- Kortikosteroidler:
Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış
- Diüretikler:
Risk altındaki hastalarda (dehidratasyon olmuş ve/veya yaşlı hastalar), azalan glomeruler filtrasyona bağlı olarak (vazodilatör prostaglandinlerin NSAİİ'ler tarafından inhibisyonu) akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Ek olarak, antihipertansif etkide düşüş vardır. Tedavinin başlangıcında hastalar hidrate edilmeli ve renal fonksiyon izlenmelidir.
- ADE inhibitörleri ve Anjiyotensin II Antagonistleri:
Antihipertansif etkide azalma. Bu etkileşim, NSAİİ'lerle eş zamanlı ADE inhibitörleri alan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Risk altındaki hastalarda (dehidratasyon bulunan hastalar, yaşlı hastalar, eş zamanlı diüretik tedavi uygulanan hastalar, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalar) bir ADE inhibitörü veya Anjiyotensin II antagonistinin siklooksijenaz inhibe eden ajanlarla birlikte uygulanması, azalan glomeruler filtrasyona bağlı olarak (vazodilatör prostaglandinlerin NSAİİ'ler tarafından inhibisyonu) akut böbrek yetmezliğine yol açabilir.

Bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür. Ek olarak, antihipertansif etkide düşüş vardır.

Tedavinin başlangıcında ve tedavi boyunca düzenli olarak hastalar hidrate edilmeli ve renal fonksiyon izlenmelidir.

- 20 mg/haftadan düşük dozlarda metotreksat:
Hematolojik metotreksat toksisitesi riskinde artış (metotreksat renal klirensinde azalma) Kombinasyon tedavisinin ilk haftalarında, tam kan sayımı haftalık olarak takip edilmelidir. Böbrek fonksiyonunda herhangi bir değişiklik varsa ya da hastanın yaşlı olması durumunda, daha sık takip yapılmalıdır. NSAİİ'lerin tavşan böbreği kesitlerinde metotreksat birikmesini kompetitif olarak inhibe ettiği rapor edilmiştir. Bu bulgu metotreksat toksisitesini arttırabileceğine işaret edebilir. NSAİİ'lerin metotreksat ile birlikte uygulanması sırasından dikkatli olunmalıdır.
- Pemetreksed (böbrek fonksiyonu normal olan hastalar):
Pemetreksed toksisitesi riskinde artış (NSAİİ'lerin pemetreksedin böbrek klirensini azaltması nedeniyle).
Böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

- Takrolimus:
NSAİİ'lerin takrolimus ile eş zamanlı olarak, özellikle yaşlı hastalarda kullanımında olası nefrotoksisite riskinde artış. NSAİİ'lerle tedavi başlangıcında renal fonksiyonlar izlenmelidir.
- Siklosporin:
Nefrotoksisite riskinde artış, özellikle yaşlı hastalarda. NSAİİ'lerle tedavi başlangıcında renal fonksiyonlar izlenmelidir.
- Tenofovir disoproksil:
Özellikle yüksek dozlarda anti-inflamatuvarlar ile veya böbrek yetmezliğine ilişkin risk faktörleri bulunduğu durumlarda, tenofovir nefrotoksitesi riskinde artış söz konusudur. Eş zamanlı tedavi sırasında renal fonksiyonlar izlenmelidir.
- Kardiyak glikozidler:
Ketoprofen ve digoksin arasında bir farmakokinetik etkileşim kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, NSAİİ'ler renal fonksiyonu azaltabileceği ve kardiyak glikozidlerin renal klirensini düşürebileceğinden, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

Bİ-PROFENİD'in aşağıdaki tıbbi ürünlerle kullanımında dikkatli olunmalıdır:

- Antiagregan dozlarında (tek dozda veya bölünmüş dozlarda 50 mg - 375 mg/gün) asetil salisilik asit:
Gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskinde artış.
- Glukokortikoidler (replasman tedavisi olarak hidrokortizon hariç):
Gastrointestinal ülser ve kanama riskinde artış (bkz. Bölüm 4.4).
- Antiplatelet ajanları inhibitörleri:
Gastrointestinal kanama riskinde artış (bkz. Bölüm 4.4).
- Deferasiroks:
Gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskinde artış.
- Pentoksifilin:
Kanama riskinde artış söz konusudur. Daha sık klinik takip ve kanama süresinin izlenmesi gereklidir.
- Beta blokerler (esmolol hariç):
Antihipertansif potens azalması riski (vazodilatör prostaglandinlerin NSAİİ'ler tarafından inhibe edilmesi ve fenilbutazon ile su ve sodyum retansiyonu).

- Hiperkalemi indükleyen diğer ajanlar:
Potansiyel olarak fatal hiperkalemi riskinde artış.
- Nikorandil:
Eş zamanlı olarak nikorandil ve NSAİİ'ler alan hastalarda, gastrointestinal ülser, perforasyon veya kanama gibi ciddi komplikasyonların riskinde artış bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).
- Furosemid:
Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, Bİ-FROFENİD'in bazı hastalarda furosemidin ve tiyazidin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermiştir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır. NSAİİ'lerle eş zamanlı tedavi sırasında, hasta böbrek yetmezliği belirtileri açısından (bkz. Bölüm 4.4) ve diüretik etkililiği sağlamak için yakından izlenmelidir.
- Varfarin:
Varfarin ve NSAİİ'lerin gastrointestinal kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir, iki ilacı beraber kullananların gastrointestinal kanama riski, her bir ilacı ayrı ayrı kullananlarından daha yüksektir.
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar):
Gastrointestinal kanama riskinde artış
- Glukokortikoidler (replasman tedavisi olarak hidrokortizon hariç)
Gastrointestinal ülser ve kanama riskinde artış (bkz. Bölüm 4.4)

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi:

Birinci ve ikinci trimester: C

Üçüncü trimester: X

Gebeliğin 6. ayının başlangıcından itibaren (gebeliğin 24. haftası): Bİ-PROFENİD 100 mg uzatılmış salımlı çentikli tabletin kullanımı, tek doz bile olsa kontrendikedir. Gebeliğin 24. haftasından itibaren tek doz, fetüsün ve/veya yeni doğan çocuğun ekokardiyografik ve renal takibini gerektirir. Kesinlikle gerekli olmadığı sürece, Bİ-PROFENİD 100 mg uzatılmış salımlı çentikli tablet, gebe kalmayı planlayan veya gebeliğin ilk 5 ayında (gebeliğin 24. haftasından önce) kadınlara reçete edilmemelidir. Gerekirse, doz mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Uzun süreli kullanım kesinlikle önerilmez. Gebeliğin 20. haftasından itibaren alınırsa, fetüsün kardiyak ve renal takibi gerekebilir. Oligo-hidramniyoz veya duktus arteriyozus daralması meydana gelirse, Bİ-PROFENİD 100 mg uzatılmış salımlı çentikli tablet tedavi kesilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kalma potansiyeli olan kadınlara reçete edildiğinde, hastaya gebe kalma kararı verirse ya da gebelik şüphesi durumunda ilacın kesilmesi için hekime danışması önerilir. Oral kontrasepsiyon üzerine etkisine ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentez inhibisyonunun, hamilelik ve/veya embriyonik ya da fetal gelişim üzerinde zararlı bir etkisi olabilir.

1.trimesterde kullanıma bağlı riskler:

Epidemiyolojik çalışmalar, gebeliğin 1.trimesterinde prostaglandin sentez inhibitörünün kullanımının ardından gebeliğin erken evresi sırasında düşük riskinin arttığını göstermektedir. Bazı NSAİİ'ler için kardiyak malformasyon ve gastroşizis riskinde artış da tanımlanmıştır. NSAİİ'lere maruz kalan kişilerde mutlak kardiyak malformasyon riski, 1.trimesterde maruziyet durumunda, %1'den daha azdan, yaklaşık %1,5'e yükseltilir. Bu risk doz ve tedavi süresi ile birlikte artmaktadır.

Hayvan çalışmalarında, bir prostaglandin sentez inhibitörünün uygulanması, implantasyon öncesi ve sonrası kayıplarda ve embriyo fetal mortalitede bir artışa ve kardiyovasküler dahil olmak üzere bazı malformasyonların daha yüksek insidansına neden olmaktadır.

Gebeliğin 2. ve 3. Trimesterlerinde kullanımına ilişkin riskler:

Gebeliğin 12. Haftasından itibaren:

Annenin NSAİİ kullanması, fetüsün böbrek fonksiyon bozukluğuna maruz kalmasına neden olabilir:

- Gebeliğin 12. haftasından itibaren *in utero* (fetal diürezin başladığı dönem): Fetusta, çoğunlukla tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olan oligo-hidroamniyoz, hatta uzun süreli tedavide anhidramniyoz
- Doğumda, geç ve uzun süreli maruziyette devamlılık gösterebilen, (geri dönüşlü veya geri dönüşlü olmayan) böbrek yetmezliği (ciddi gecikmiş hiperkalemi riski ile birlikte)

Gebeliğin 20. haftasından itibaren:

Fonksiyonel böbrek hasarına ek olarak (yukarıda detaylandırılmıştır.) annenin NSAİİ kullanması fetüsü duktus arteriyozusun daralması riskini maruz bırakır (genellikle tedavi kesildiğinde geri dönüşümlüdür).

Gebeliğin 24.haftasından itibaren:

Gebeliğin 24. haftasından sonra, NSAİİ'ler fetüsü kardiyopulmoner toksisiteye maruz bırakabilir (duktus arteriyozusun erken kapanması ve pulmoner arteriyel hipertansiyon. Bu hamileliğin 5. aydan itibaren gerçekleşebilir ve fetal veya neonatal sağ kalp yetmezliğine, hatta fetusun *in utero* ölümüne neden olabilir. Bu risk ilaç uygulaması gebeliğin sonlanmasına yaklaştıkça artar (ve geri dönüşlülük şansı azalır). Bu etki bir kerelik kullanımda bile geçerlidir.

Gebeliğin sonunda, anne ve yenidoğan aşağıdakileri gösterebilir:

- Çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen antiplatelet etkiye bağlı olarak uzayan kanama süresi. Bu, tıbbi ürünün çok düşük dozlarının uygulanmasından sonra bile meydana gelebilir.
- Doğumun gecikmesine ya da uzamasına neden olan uterus kontraksiyonu inhibisyonu.

Doğum

NSAİİ'lerle yapılan sıçan çalışmalarında, prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarda olduğu gibi, distosi insidansında artış, gecikmiş doğum ve yavruların hayatta kalmasında azalma gerçekleşmiştir.

Laktasyon dönemi

NSAİİ'ler insan sütüne geçtiğinden ketoprofenin emziren annelerde kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ketoprofenin kullanımı yumurtlamayı etkileyerek kadınlarda doğurganlığı azaltabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlar için tavsiye edilmemektedir. Gebe kalmakta güçlük çeken veya infertilite tetkikleri yaptırmakta olan kadınlarda NSAİİ kullanımının bırakılması düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Hastalar; baş dönmesi, uyku hali, konvülsiyonlar veya görme bozuklukları ortaya çıkabileceği konusunda uyarılmalı ve bu semptomlar ortaya çıkarsa araç ve makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$);

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$);

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$);

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$);

Çok seyrek ($< 1/10.000$).

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Hemorajik anemi

Bilinmiyor: Agranülositoz, trombositopeni, kemik iliği yetmezliği, nötropeni, hemolitik anemi, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar (şok dahil), anjiyoödem

Metabolizma ve beslenme sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperkalemi (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Duygu durum değişikliği, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans

Seyrek: Parestezi

Bilinmiyor: Konvülsiyonlar, disguzi, aseptik menenjit

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme gibi görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Ödem

Bilinmiyor: Kalp yetmezliğinde şiddetlenme

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipertansiyon, vazodilatasyon, vaskülit (lökositoklastik vaskülit dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Astım, astım atağı

Bilinmiyor: Bronkospazm (özellikle ASA ve diğer NSAİİ'lere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda), rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Dispepsi, bulantı, karın ağrısı, gastrik ağrı, kusma

Yaygın olmayan: Konstipasyon, diyare, gaz, gastrit

Seyrek: Stomatit, peptik ülser, kolit

Bilinmiyor: Kolitte şiddetlenme ve Crohn hastalığı, gastrointestinal hemoraji ve perforasyon, gastralji, melena, hematemez, pankreatit

Günde 200 mg dozda oral ketoprofen gizli gastrointestinal kanamada artışa sebep olmaktadır. Bu etkinin insidansı doz ve tedavi süresiyle artmaktadır.

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatit, transaminazlarda artış, hepatit bozukluklara bağlı olarak serum bilirubin düzeylerinde yükselme

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyonunda anormallik, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, tahriş, kaşıntı

Bilinmiyor: Fotosensitivite reaksiyonları, ürtiker, kronik ürtikerin alevlenmesi, alopesi ve büllöz döküntüler (Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz), sabit pigmentli eritem (FPE)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Su ve sodyum retansiyonu, risk faktörleri olan hastalarda fonksiyonel akut böbrek yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4).

Böbreklerde akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek organik hasar: interstisiyel nefrit, renal fonksiyon abnormaliteleri, akut tübüler nekroz, nefrotik sendrom ve papiller nekroza ilişkin izole vakalar bildirilmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Halsizlik

Seyrek: Kilo artışı

Klinik ve epidemiyolojik veriler bazı NSAİİ'lerin (özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda) arteriyel trombotik olayların (örneğin miyokardiyal infarktüs veya inme) riskinde küçük bir artışa neden olabileceğini öne sürmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

En yaygın görülen advers olaylar gastrointestinaldendir. Peptik ülser, gastrointestinal kanama veya perforasyon özellikle yaşlı hastalarda kimi zaman ölümcül olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Bulantı, kusma, ishal, kabızlık, dispepsi, ülseratif stomatit, abdominal ağrı, melena, hematemez, kolitin veya Crohn hastalığının alevlenmesi (bkz. Bölüm 4.4) NSAİİ uygulamasının ardından rapor edilmiştir. Gastrit vakaları daha seyrek görülmektedir.

NSAİİ'lerle tedavi edilen hastalarda ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir.

Çok nadir durumlarda büllöz reaksiyonlar (Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, Lyell sendromu) gözlenmiştir.

Majör yan etkilerin görüldüğü tüm durumlarda Bİ-PROFENİD tedavisi sonlandırılmalıdır.

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 bildirilmesi 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

Ketoprofen için doz aşımı vakaları 2,5 g'a kadar olan dozlarda raporlanmıştır. Erişkinlerde bildirilen başlıca doz aşımı belirtileri baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, uyku hali, letarji, bulantı, kusma, diyare ve epigastrik veya abdominal ağrı ile sınırlıdır. Ciddi doz aşımında, hipotansiyon, solunum depresyonu ve gastrointestinal kanama gözlenmiştir.

Tedavi:

Ketoprofen doz aşımına spesifik antidot yoktur.

Ağır doz aşımından şüphelenildiği durumlarda, hasta acilen semptomatik tedavinin uygulanabileceği bir sağlık kuruluşuna nakledilmelidir. Dehidrasyonu telafi etmek için üriner atılımı gözlemlmek ve varsa asidozisi düzeltmek için semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Alındıktan sonraki bir saat içinde, ketoprofen emilimini sınırlandırmak için mide yıkaması veya aktif kömür uygulanabilir.

Renal yetmezliğin mevcudiyeti durumunda, sirküle eden tıbbi ürünün uzaklaştırılması için hemodiyaliz faydalı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiinflamatuvar ve antiromatik ürünler, non-steroidler, Propiyonik asit türevleri

ATC kodu: M01AE03

Ketoprofen, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların propiyonik asit alt grubuna ait olan arilkarboksilik asit türevi bir nonsteroid anti-inflamatuvardır.

Prostaglandin sentezini inhibe ederek; merkezi ve periferik analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinlik gösterir; trombosit işlevlerini kısa süreli olarak inhibe eder.

Diğer NSAİİ'ler gibi, ketoprofenin de, merkezi etkisiyle analjezi ortaya çıkardığı gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Terapötik dozların uygulaması sonrasında serum düzeylerinde peş peşe yapılan ölçümler, ketoprofenin hızla emildiğini ortaya koymuştur. 100 mg Bİ-PROFENİD ile sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakokinetik bir çalışmada, plazmadaki en yüksek yoğunluklara, tek veya mükerrer doz uygulamaları sonrasında 0,5 - 3 saat içinde ulaşılmıştır.

Ketoprofen yiyecekle birlikte uygulandığında emilim hızı yavaşlar ve bu da plazma zirve seviyelerinde gecikmeye ve azalmaya neden olur. Ancak toplam biyoyararlanımı değişmez.

Dağılım:

Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 saattir.

Ketoprofen %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Ketoprofen oral uygulamayı takiben 4 saat içinde sinovyal sıvıya dağılır ve burada, serum konsantrasyonlarından daha yüksek konsantrasyonlarda varlığını sürdürür.

Plasenta bariyerinden ve kan-beyin bariyerinden geçer.

Dağılım hacmi yaklaşık 7 litredir.

Biyotransformasyon:

Ketoprofenin biyotransformasyonu iki ana yol ile karakterizedir: Hidroksilasyon (minör yol) ve daha baskın olan glukoronik asit ile konjugasyon.

Ketoprofenin idrarla değişmemiş ilaç olarak atılımı %1'den azdır. Uygulanan dozun yaklaşık % 65-75'i glukuronid metaboliti olarak atılır.

Eliminasyon:

Beş gün oral uygulama sonrasında, dozun % 75-90'ı idrarla, % 1-8'i feçesle atılır.

Esas atılım idrarladır. Uygulama yolu ne olursa olsun, uygulanan dozun % 50'si uygulamayı izleyen 6 saat içinde idrarda atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Yaşlılarda ketoprofenin emilimi değişmez, buna karşılık eliminasyon yarılanma süresi uzar (3 saat).

Böbrek yetmezliği:

Total klirens böbrek yetmezliğinin derecesi ile orantılı olarak uzar.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Diğer bölümlerde bildirilenler dışında, deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda, kullanım güvenirliliği açısından yararlı olabilecek ek bir bulgu saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Beyaz kısım:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Buğday nişastası

Kolloidal susuz silika (Aerosil 200)

Jelatin (sığır kaynaklı)

Magnezyum stearat

Sarı kısım:

Hidroksietil selüloz

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Riboflavin sodyum fosfat (E 106)

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/Al blisterde 10 veya 20 tablet.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

GM BAY Sağlık Ürünleri İth. İhr ve Tic. Ltd. Şti.

Üsküdar / İstanbul

Tel: 0216 639 01 32-33

Faks: 0216 639 01 34

8. RUHSAT NUMARASI:

2026/45

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.03.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ