

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRUFEN® Retard 800 mg Yavaş Salımlı Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet, 800 mg ibuprofen içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yavaş salımlı film tablet.

Beyaz renkli, oblong, baskısız tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BRUFEN®,

Romatoid artrit, osteoartrit 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:

Günlük tek doz olarak, tercihen yatmadan önce 2 tablet (800mg'lık 2 tablet ile toplam 1600 mg olarak) alınması önerilir.

Şiddetli veya akut vakalarda toplam günlük doz, ikiye bölünmüş olarak 3 tablete (2400 mg'a) çıkarılabilir.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken etkili en düşük doz, en kısa süreyle kullanılarak en aza indirilebilir (bölüm 4.4'e bakınız).

Uygulama şekli:

Tabletler bol miktarda suyla birlikte yutulmalıdır. Ağızda rahatsızlığın veya boğaz iritasyonunun engellenmesi için tabletler, çiğnenmeden, kırılmadan veya ezilmeden bütün olarak yutulmalıdır. Tercihen yemek ile birlikte veya yemekten sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer/kalp yetmezliği:

Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü BRUFEN® gibi non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı renal fonksiyonlarda

bozulmayla sonuçlanabilir. Bu hastalarda doz mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

BRUFEN®'in tablet formlarının 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez. 12 yaşından küçük çocuklar için aynı etkin maddeyi içeren likit formların kullanılması tavsiye edilmektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar, ciddi sonuçları olan advers reaksiyon bakımından yüksek risk taşımaktadır. Bu hasta grubunda NSAİİ kullanımıyla ölümcül olabilecek gastrointestinal (Gİ) kanama ve perforasyon gibi istenmeyen etkilerin sıklığı artmaktadır. Eğer yaşlı hastalarda NSAİİ kullanılması gerekiyorsa mümkün olabilecek en küçük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. NSAİİ tedavisi boyunca hastalar gastrointestinal (Gİ) kanama ve perforasyon bakımından düzenli olarak izlenmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

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

BRUFEN® 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 rekürren peptik ülser veya gastrointestinal kanama (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama epizodu şeklinde tanımlanan) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

BRUFEN®, artan kanama eğilimi görülen hastalarda kullanılmamalıdır.

BRUFEN®, şiddetli kalp yetmezliğinde kontrendikedir.

BRUFEN®, şiddetli karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

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

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

BRUFEN®, 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.
- BRUFEN® 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 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). Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi BRUFEN® enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

Artan ülserasyon veya kanama riskinden dolayı BRUFEN®'in, siklooksijenaz-2 enziminin seçici inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bakınız bölüm 4.5).

Yaşlılar

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

Solunum bozuklukları

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

Kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği

NSAİİ kullanımı prostaglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya neden olabilir ve böbrek yetmezliğini hızlandırabilir. Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalar, diüretik alan hastalar ve yaşlılarda bu risk en yüksek düzeydedir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir (bakınız bölüm 4.3).

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

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.

Epidemiyolojik veriler, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ve uzun süreli tedavide ibuprofen kullanımının, miyokard enfarktüsü veya inme gibi arteriyel trombotik olayların riskinde küçük bir artışa neden olabileceğini göstermektedir. Genel olarak, epidemiyolojik çalışmalar düşük dozdaki ibuprofenin (örn. ≤1200 mg/gün) özellikle miyokard enfarktüsü gibi arteriyel trombotik olayların riskinde artışa neden olmadığını göstermektedir.

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'ler için benzer risk 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 alarmda 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 ilişkili 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.

Hipertansiyon:

BRUFEN® 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 kıvrım diüretikleri alan hastalar NSAİİ kullanırken bu tedavilere cevap verme oranları düşebilir.

BRUFEN® 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 BRUFEN® dikkatli kullanılmalıdır.

Kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, bilinen iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar sadece dikkatli bir değerlendirmeden sonra ibuprofen ile tedavi edilmelidir. Benzeri bir değerlendirme, kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara) olan hastalarda uzun dönemli bir tedaviyi başlatırken de yapılmalıdır.

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

BRUFEN® 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 hiçbiri 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 (bakınız bölüm 4.3). 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 (bakınız bölüm 4.5).

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

Oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya aspirin gibi anti-trombosit ajanlar gibi ülserasyon veya kanama riskini artırabilen ilaçları eşzamanlı alan hastalar uyarılmalıdır (bakınız bölüm 4.5).

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

Ülseratif kolit veya Crohn hastalığı öyküsü olan hastalara, alevlenme riskinden dolayı NSAİİ'ler dikkatle verilmelidir (bakınız bölüm 4.8).

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 BRUFEN®'in ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Dolayısıyla ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda BRUFEN® kullanımı önerilmez. Eğer BRUFEN® tedavisine başlanmalıysa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından takibi önerilir.

SLE ve karma bağ doku hastalığı

Sistemik lupus eritematosus (SLE) ve karma bağ doku hastalığı olan hastalarda aseptik menenjit riski artabilir (aşağı ve bölüm 4.8' e bakınız).

Deri reaksiyonları

Çok ender durumlarda NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak, ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere, bazıları ölümcül olan ağır deri reaksiyonları bildirilmiştir (bakınız 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 aşırıduyarlılık bulguları belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir.

Hematolojik etkiler

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

Aseptik menenjit

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

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.

Aminoglikozitler: NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir.

Anti-hipertansifler, beta-blokerler ve diüretikler: NSAİİ'ler, ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri, beta-blokerler ve diüretikler gibi antihipertansif ajanların etkisini azaltabilir. Diüretikler ayrıca NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini de artırabilir.

Antikoagülanlar: Varfarin ve NSAİİ'lerin gastrointestinal kanama üzerindeki etkileri sinerjistikdir. NSAİİ'ler varfarin gibi antikoagülanların etkisini artırabilir (bakınız bölüm 4.4).

Antitrombosit ajanlar ve selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI): NSAİİ'ler ile gastrointestinal kanama riskinde artış (bakınız bölüm 4.4).

Aspirin: BRUFEN® ve aspirin birlikte kullanıldıklarında BRUFEN®'in proteinlere bağlanması azalır, ancak serbest BRUFEN®'in klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir. Fakat, diğer NSAİİ'ler ile de olduğu gibi brufen ve aspirin'in eş zamanlı kullanımını, yan etkilerde artışa neden olabileceği için önerilmemektedir.

Bitkisel ekstratler: Ginkgo biloba, NSAİİ'lerdeki kanama riskini potansiyalize edebilir.

Diüretikler: Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, BRUFEN®'in furosemid ve tiazid gibi bazı diüretiklerin natriüretik etkisini azalttığını göstermiştir. Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ile eş zamanlı tedavi süresince hastalar, böbrek yetmezliğinin işaretleri açısından dikkatle izlenmeli ve diüretik etkinliğin devam ettiği konusunda emin olunmalıdır.

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.

Diğer analjezikler ve COX-2 inhibitörleri: Advers etkilerin riskini artırabileceğinden, COX-2 selektif inhibitörleri dahil iki veya daha fazla NSAİİ'nin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Kolestiramin: İbuprofenin, kolestiramin ile birlikte uygulanması, ibuprofenin gastrointestinal yoldaki absorpsiyonunu azaltabilir. Fakat klinik önemi bilinmemektedir.

Kortikosteroidler: NSAİİ'ler ile gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış.

Lityum: Lityum eliminasyonunda azalma. 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 edebilir ve metotreksatın klerensini azaltabilir. NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikmesini azalttıkları bildirilmiştir. Bu, NSAİİ'lerin metotreksat toksisitesini arttırabileceğine işaret edebilir. Metotreksat ve NSAİİ'ler birlikte kullanıldıklarında dikkatli olunmalıdır.

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 etkililiğini düşürmediğini göstermektedir.

Siklosporin: NSAİİ'ler ile nefrotoksisite riskinde artış.

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

Takrolimus: NSAİİ'ler takrolimus ile beraber verildiğinde nefrotoksisite riskinde olası artış.

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 trimestrinde 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 Brufen verilmemelidir. Brufen, 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, BRUFEN® 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 BRUFEN® kullanımından kaçınılmalıdır.

Fertilite

İbuprofen kullanılması fertilitiyi 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

BRUFEN[®], 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

Ibuprofen 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 ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ile $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1/10,000$ ile $< 1/1000$), 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, nötropeni, agranülozitoz, 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

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etki
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-biliyer 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 duyarlı reaksiyon
	Çok Seyrek	Stevens-Johnson sendromu dahil bullöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme
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

Kardiyak ve vasküler hastalıklar: Nonsteroid anti-inflamatuvar tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. Epidemiyolojik veriler, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ve uzun süreli tedavide ibuprofen kullanımının, miyokard enfarktüsü veya inme gibi arteriyel trombotik olayların riskinde küçük bir artışa neden olabileceğini göstermektedir (bakınız bölüm 4.4).

Gastrointestinal hastalıklar: En sık olan yan etkiler GI sistemde görülür. Peptik ülser, perforasyon ve GI kanama, bazen ölümcül olabilir ve özellikle yaşlılarda görülebilir (bakınız bölüm 4.4). İbuprofen uygulamasını takiben bulantı, kusma, diyare, hazımsızlık, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolitin şiddetlenmesi ve Crohn hastalığı bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4). Daha az sıklıkla gastrit görülmüştür. İbuprofen kullanımı ile seyrek şekilde gastrointestinal perforasyon ve ayrıca pankreatit bildirilmiştir.

Bağıışıklık 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 ekfoliyatif ve bülöz dermatozları (Steven-Johnson Sendromu, topik epidermal nekrozis ve eritema multiforma dahil) içeren deri bozukluklarıdır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Toksisite

Çocuklar veya yetişkinlerde 100 mg/kg'ın altındaki dozlarda genellikle toksisite belirtileri ve semptomları gözlenmemektedir. Bununla birlikte bazı vakalarda destekleyici bakım gerekebilir. 400 mg/kg veya daha fazla doz alımının ardından çocuklarda toksisite belirtileri ve semptomlarının ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Semptomlar

Önemli miktarda ibuprofen alan birçok hastada 4 ila 6 saat içinde semptomlar ortaya çıkmaktadır.

En sık bildirilen semptomlar bulantı, kusma, karın ağrısı, letarji ve baş dönmesidir. Merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri, baş ağrısı, kulak çınlaması, sersemlik, konvülsiyon ve bilinç kaybıdır. Nistagmus, metabolik asidoz, hiponatremi, böbrek etkileri, gastrointestinal kanama, koma, apne, diyare ile birlikte MSS ve solunum sistemi depresyonu seyrek şekilde bildirilmiştir. Dezoryantasyon, eksitasyon, bayılma ve hipotansiyon, bradikardi ve taşikardi dahil kardiyovasküler toksisite bildirilmiştir. Önemli aşırı doz durumlarında böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı olasıdır. Büyük miktarda aşırı doz alımları birlikte başka ilaç alınmaması durumunda iyi tolere edilmektedir.

Tedavi

Hastalara gerektiği şekilde semptomatik tedavi uygulanır. Potansiyel olarak toksik miktarda alımın ardından bir saat içinde aktif kömür verilir. Alternatif olarak yetişkinlerde, potansiyel olarak hayatı tehdit eden seviyede aşırı doz alımının ardından bir saat içinde gastrik lavaj uygulanır.

İdrar çıkışının yeterince olması sağlanmalıdır.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakın şekilde izlenmelidir.

Hastalar, potansiyel olarak toksik miktarda alımın ardından en az dört saat gözlem altında tutulmalıdır.

Sık veya uzayan konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir. Hastanın klinik durumuna göre diğer önlemler uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar

ATC kodu: M01AE01

İbuprofen analjezik, anti-inflamatuvar 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.

Deneysel veriler eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz aspirinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini engelleyebildiğini göstermektedir. Bir çalışmada, hızlı salımlı aspirin dozundan (81 mg) önceki 8 saat içinde veya dozdan sonraki 30 dakika içinde tek doz 400 mg ibuprofen alındığında asetilsalisik asidin tromboksan oluşumunu azaltıcı ve trombosit agregasyonunu azaltıcı etkisinin azaldığı gözlenmiştir. Ancak bu verilerdeki kısıtlamalar ve *ex vivo* verilerin klinik durumları değerlendirmedeki belirsizlikleri, düzenli ibuprofen kullanımı konusunda kesin sonuçlara varılamayacağını göstermektedir ve arasıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Yavaş salımlı BRUFEN® ile konvansiyonel salımlı 400 mg tabletin farmakokinetik profili karşılaştırıldığında, yavaş salımlı tabletin, konvansiyonel salımlı tablete ait plazma doruk ve çukur değişimleri azalttığı ve 5, 10, 15 ve 24 saatte daha yüksek seviyeler sağladığı görülmüştür. Çeşitli çalışmalarda, Brufen®, açlık durumunda alındığında iki kat doruk plazma profili göstermiştir. 800 mg uzatılmış salımlı ibuprofen için C_{maks} değeri 13.8mg/L, T_{maks} değeri ise 11.6 saattir.

Dağılım:

İbuprofen, plazma proteine yüksek oranda (>%98) bağlanır. Konvansiyonel salımlı tablet ile karşılaştırıldığında eğri altında kalan alan (EAA) hemen hemen aynıdır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Genç ve yaşlı hastalar arasında hem ortalama plazma profilleri hem de doz öncesi plazma seviyeleri bakımından majör farklar gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 görülmemeye 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 papilar değişiklikler bulundu. Bu bulgular, non-steroidal antienflamatuarlar için tipiktir ve insanlarda anlamlılığı şüphelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Ksantan zankı
Povidon K-30
İzopropil alkol*
Stearik asit
Kolloidal susuz silika

Kaplama maddesi:

Hipromelloz 6mPa.s
Hipromelloz 5mPa.s
Talk
Titanyum dioksit
Endüstriyel metil alkol*
Saf su*

*Bitmiş üründe bulunmamaktadır.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Serin ve kuru bir yerde, 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

14 ve 28 film tabletlik PVC/PVDC/Aluminyum blisterlerde.

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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.,
Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,
Kelif Plaza, 34768 Ümraniye –İstanbul

Tel: 0216 636 06 00

Faks: 0216 425 16 02

8. RUHSAT NUMARASI

111/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.11.2001

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-