

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NETFEN 200 mg SR kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Flurbiprofen 200 mg (333,34 mg Flurbiprofen pellet'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sukroz 49,50 mg

Şeker küreleri 73,33 mg

Ponceau 4R (E124) 0,0122 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı kapsül

Gövde şeffaf sarı, kapak opak sarı renkli kapsül içinde beyaz küreler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit 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:

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde: Günde 1 adet yemekten sonra, akşamları alınır.

12 yaşından küçük çocuklarda kullanılması tavsiye edilmez.

Uygulama şekli:

NETFEN SR, yemeklerden sonra oral yolla uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltılması gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda etkinliği ve güvenliliği kanıtlanmadığından, çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Flurbiprofen yaşlılarda iyi tolere edilmesine rağmen, özellikle renal fonksiyon bozukluğu bulunan yaşlılarda NSAİİ'lerin elimine edilmesi normalden daha uzun sürebilir. Bu tür vakalarda NETFEN 200 mg SR kapsül dikkatle kullanılmalıdır. Gerektiğinde standart formül kullanılarak dozaj kişiye özel olarak ayarlanmalıdır.

65 yaş üzeri hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Diğer NSAİİ ilaçlarda olduğu gibi yaşlı hastalarda ülser, kanama, flatulans ve karın ağrısı gibi gastrointestinal komplikasyonlar genç hastalara göre daha fazla görülmektedir.

Yaşlı hastalar ciddi yan etkiler açısından riskli durumdakilardan dolayı, en düşük doz verilmeye çalışılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

NETFEN SR, flurbiprofene hipersensitivitesi olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

NETFEN SR astım, ürtiker veya aspirin veya başka bir NSAİİ kullanımını sonrasında alerjik tipte reaksiyonlar geçirmiş hastalarda kullanılmamalıdır. Bu gibi hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren fatal, anafilaktik benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Anafilaktoid reaksiyonlar ve önceden var olan astım).

NETFEN SR, aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak, aspirin veya diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları aldıktan sonra nazal polipli veya polipsiz rinit veya şiddetli, potansiyel olarak fatal bronkospazm geçiren astımlı hastalarda meydana gelir.

Aktif peptik ülseri olan veya daha önce peptik ülser geçirmiş hastalarda flurbiprofenin kullanımı kontrendikedir.

Şiddetli kalp yetmezliği, hepatik yetmezlik ve renal yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi ağrı kesici olarak kullanılması kontrendikedir.

Hamileliğin son trimesterinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler Risk

- NSAİ ilaçlar, ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa sebep olabilir. Bu risk kullanım süresiyle artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek risk altında olabilir.
- Koroner arter bypass greft ameliyatı hazırlığında peri-operatif ağrı tedavisi için kontrendikedir.

Gastrointestinal Risk

- NSAİ ilaçlar, mide veya barsaklarda kanama, ülserasyon ve perforasyon gibi ölümcül olabilen ciddi gastrointestinal advers etkilerde riskin artmasına neden olabilir. Bu yan etkiler tedavi sırasında herhangi bir zamanda ve uyarıcı semptomlar olmadan oluşabilir. Yaşlı hastalarda ciddi gastrointestinal olay riski daha yüksektir.

NETFEN SR'ın COX-2 inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'lerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Genel:

NETFEN SR'ın kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidlerin aniden durdurulması, hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır.

NETFEN SR'ın (ateş ve) enflamasyon azaltılmasındaki farmakolojik aktivitesi, bu diagnostik belirtilerin varsayılan non-infeksiyöz, ağrılı durumların komplikasyonlarının izlenmesindeki faydasını azaltabilir.

Kardiyovasküler (KV) trombotik etkiler:

Bazı selektif COX-2 inhibitörü ya da non-selektif nonsteroid antiinflamatuvarlarla, 3 yıla varan klinik araştırmalar, ölümcül olabilecek derecede ciddi kardiyovasküler trombotik olaylarda, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabileceğini göstermiştir.

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalar daha büyük risk altında olabilir. NETFEN SR ile tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler advers olay riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Daha önce kardiyovasküler semptomlar yaşanmamış olsa bile, hekimler ve hastalar bu tür olayların ortaya çıkmasına karşı tetikte olmalıdır. Hastalara, ciddi kardiyovasküler toksisite belirti ve/veya semptomları hakkında ve meydana geldikleri takdirde yapılması gerekenler hakkında bilgi verilmelidir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Eşzamanlı aspirin kullanımının NSAİİ kullanımıyla ilişkili artmış ciddi KV trombotik olay riskini azalttığını gösteren tutarlı bir kanıt yoktur. Aspirin ve NETFEN SR'ın eşzamanlı kullanımı ciddi gastrointestinal olay riskini artırmaktadır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Gastrointestinal (Gİ) etkiler – Gİ ülserasyon, kanama ve perforasyon riski).

Yapılan iki büyük kontrollü klinik araştırma sonucuna göre, koroner arter bypass greft uygulamasını takiben 10-14 gün arasında ağrı tedavisi için bir COX-2 selektif nonsteroid antiinflamatuvar kullanımının miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, flurbiprofen de hipertansiyon oluşumuna veya daha önce mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine ve bu iki durum da kardiyovasküler olay riskinin artmasına neden olabilir. Flurbiprofen de dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Flurbiprofen tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı yakından izlenmelidir.

Gastrointestinal (Gİ) etkiler - Gİ ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar uygulanan hastalarda, semptomları olsun veya olmasın herhangi bir zamanda mide, ince barsak veya kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi fatal olabilen ciddi Gİ toksisite meydana gelebilir. Dispepsi gibi hafif üst Gİ sorunlar yaygındır ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda yaşanabilir. Bu yüzden, önceden Gİ semptomlar yaşanmamış olsa bile hekim ve hastalar ülserasyon veya kanama durumuna karşı tetikte olmalıdır. Hastalara, ciddi Gİ toksisitesinin belirti ve/veya semptomları ve meydana geldikleri takdirde yapmaları gerekenler hakkında bilgi verilmelidir. Periyodik laboratuvar gözlemlerinin yararı henüz kanıtlanmamış olmakla birlikte yeteri kadar değerlendirme de yapılmamıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaçla tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay geliştiren her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar nedeniyle üst Gİ ülser, büyük kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastalarınsa yaklaşık %2 ila %4'ü arasında meydana geldiği görülmektedir. Bu eğilimlerin zaman içinde sürmesi, hastanın tedavinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay geliştirme olasılığını artırmaktadır. Ne var ki, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır.

Fatal Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarda görülmektedir; bu nedenle bu popülasyonda tedavi yaparken özellikle dikkatli olmak gerekir.

Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar içermeyen alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Yapılan çalışmalar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastaların, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama geliştirme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. Ülser hikayesine ek olarak, yapılan farmakoepidemiolojik çalışmalarda, Gİ kanama riskini artırabilecek aşağıdakiler gibi çok sayıda başka birlikte tedavi ve komorbiditeye yol açabilecek durum tanımlanmıştır: oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla tedavinin uzaması, sigara içmek, alkol bağımlılığı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi, NETFEN SR'a önceden bilinen bir maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir. Aspirin triadı olan hastalara flurbiprofen verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak, nazal polipli ya da polipsiz rinit geçiren veya aspirin ya da diğer NSAİ ilaçları aldıktan sonra şiddetli ve potansiyel olarak fatal olabilen bronkospazm sergileyen astımlı hastalarda ortaya çıkar. (bkz. Kontrendikasyonlar, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Önceden var olan astım). Anafilaktoid bir reaksiyon meydana geldiği takdirde, hastaya derhal acil tedavi uygulanmalıdır.

Hepatik etkiler:

NETFEN SR da dahil olmak üzere nonsteroid antiinflamatuvar ilaç alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla yapılan klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST'de anlamlı yükselmeler (normal üst limitin yaklaşık üç veya daha fazla katı) bildirilmiştir. Ayrıca, bazıları ölümle sonuçlanmak üzere sarılık, fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği de dahil şiddetli karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliğine işaret eden belirti ve/veya semptomlar gösteren veya karaciğer test değerleri anormal olan bir hasta, NETFEN SR tedavisi sırasında daha şiddetli bir karaciğer

reaksiyonunun gelişmesine karşı değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığına işaret eden klinik belirti ve semptomların gelişmesi veya sistemik belirtilerin (örneğin, eozinofili, döküntü, vb.) meydana gelmesi halinde, NETFEN SR tedavisi kesilmelidir.

Renal etkiler:

NSAİ ilaçların uzun süreli kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlarla sonuçlanmıştır. Diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi, flurbiprofenin uzun süreli uygulanması renal papiller nekroz ve renal medullada diğer değişikliklere yol açmıştır. Renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun korunmasında telafi edici bir rol oynadığı hastalarda ikinci bir renal toksisite şekli görülmüştür. Bu hastalarda bir nonsteroid antiinflamatuvar ilacın uygulanması, prostaglandin oluşumunda ve ikincil olarak renal kan akımında açık renal dekompanyasyonu tetikleyebilecek doza bağımlı bir düşmeye neden olabilir. Bu reaksiyon açısından en büyük risk altında bulunan hastalar böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olanların yanı sıra diüretik veya ADE inhibitörleri kullananlar ve yaşlılardır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra, genelde tedavi öncesindeki duruma geri dönülür.

Klinik çalışmalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda flurbiprofen eliminasyon yarı ömründe değişiklik olmamıştır. Flurbiprofen metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir. Orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda 4'-hidroksi-flurbiprofenin eliminasyonunda azalma meydana gelmiştir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonlarında önemli derecede azalma olan hastalarda, flurbiprofen metabolitlerinin birikmesini önlemek için doz azaltımı gerekebilir. Bu gibi hastalar yakından izlenmelidir.

İlerlemiş böbrek hastalığı:

İlerlemiş böbrek hastalığına sahip hastalarda NETFEN SR tedavisi önerilmez. Ancak, nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaçla tedaviye başlamak zorunluysa, hastanın böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi tavsiye edilir (bkz. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri-Renal etkiler).

Hematolojik etkiler:

NETFEN SR da dahil olmak üzere nonsteroid antiinflamatuvar ilaç alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, GI kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. NETFEN SR da dahil olmak üzere nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. NETFEN SR genel olarak trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) etkilemez. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden advers şekilde etkilenebilecek hastalar NETFEN SR kullanımında dikkatle izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve dem:

Prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarla olduğu gibi, flurbiprofen dahil nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar alan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve dem gözlenmiştir. Bu nedenle, NETFEN SR sıvı retansiyonu, hipertansiyon veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Önceden var olan astım:

Astım hastalarının aspirine duyarlı astımı olabilir. Aspirine duyarlı astım hastalarında aspirin kullanımı, fatal olabilecek derecede şiddetli bronkospazma yol açabilir. Bu gibi aspirine duyarlı hastalarda aspirin ve diğer nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyonlar bildirildiği için, aspirine karşı bu çeşit bir duyarlılığa sahip hastalar NETFEN SR kullanmamalı ve önceden var olan astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Hamilelik:

Gebeliğin geç dönemlerinde diğer NSAİİ'ler gibi NETFEN SR da kullanılmamalıdır; çünkü duktus arteriozusun (anne karnında açık olup doğumu takiben kapanması gereken, kalpten çıkan iki büyük atardamar [aort ve pulmoner arter] arasındaki açıklık) erken kapanmasına neden olabilir.

Görme değişiklikleri:

Flurbiprofen ve diğer nonsteroid antiinflatuvar ilaçların kullanımı sırasında görmede bulanıklık ve/veya görmede azalma olan vakalar bildirilmiştir. Gz şikayetleri olan hastalar göz muayenesinden geçmelidir.

Deri etkileri:

Flurbiprofen dahil nonsteroid antiinflatuvarların kullanımına ilişkin çok seyrek olarak, bazıları ölümcül olmak üzere, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi deri reaksiyonları rapor edilmiştir. Bu ciddi olaylar uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda

bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk meydana geldiğinde flurbiprofen kullanımını durdurulmalıdır.

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve diğer bağ dokusu hastalıkları:

SLE ve karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalarda, aseptik menenjit riski artmıştır.

Hastalara NSAİİ tedavisi başlatılmadan önce ve tedavi süresince periyodik olarak aşağıdaki bilgiler verilmelidir:

1. NETFEN SR, diğer NSAİİ'ler gibi, hastaneye yatırılmasına ve hatta ölüme sebebiyet verebilecek miyokard infarktüsü veya inme gibi ciddi KV yan etkilere neden olabilir. Ciddi KV olaylar herhangi bir uyarıcı semptom olmaksızın ortaya çıkabilirse de, hastalar, göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik, konuşmada zorluk gibi bulgu veya belirtilere karşı dikkatli olmalı ve bu tarz belirti veya bulgular olduğunda tıbbi destek almalıdırlar. Hastalar bu takibin önemi hakkında bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Kardiyovasküler (KV) trombotik etkiler).
2. Diğer NSAİİ'ler gibi NETFEN SR, Gİ rahatsızlığına ve seyrek olarak, hastaneye yatışa veya hatta ölüme sebebiyet verebilecek ülser ve kanama gibi ciddi Gİ yan etkilere neden olabilir. Ciddi Gİ sistem ülserasyonu ve kanamalar herhangi bir uyarıcı semptom olmadan da ortaya çıkabilirse de, hastalar ülserasyon ve kanama belirti ve bulgularına karşı dikkatli olmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemez gibi belirti ve bulgular geliştiğinde tıbbi destek almalıdırlar. Hastalar bu takibin önemi hakkında bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Gastrointestinal etkiler: Gİ ülserasyon, kanama ve perforasyon riski).
3. NETFEN SR, diğer NSAİİ'ler gibi hastanede yatma ve hatta ölüme sebebiyet verebilen ekfoliyatif dermatit, SJS ve TEN gibi ciddi dermatolojik yan etkilere sebep olabilir. Ciddi deri reaksiyonları uyarı vermeden oluşabilirse de, hastalar deride döküntü, kabarıklıklar, ateş veya kaşıntı gibi diğer aşırı duyarlılık belirtilerine karşı dikkatli olmalıdırlar ve bu belirti veya bulgular geliştiğinde tıbbi destek almalıdırlar. Hastalar eğer herhangi bir deri döküntüsü oluşursa tedaviyi derhal bırakmaları ve doktorları ile en kısa sürede iletişime geçmeleri yönünde bilgilendirilmelidir.
4. Hastalar beklenmedik kilo alımı veya ödem gibi belirti ve bulguları derhal doktorlarına bildirmelidirler.
5. Hastalar hepatotoksisite belirti ve bulguları (bulantı, halsizlik, letarji, kaşıntı, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet ve grip benzeri semptomlar gibi) hakkında bilgilendirilmelidirler. Bu belirtiler olduğunda hasta ilacı kesmeli ve hemen tıbbi tedaviye yönlendirilmelidir.

6. Hastalar anafilaktoid reaksiyon belirtileri (zor nefes alma, yüzde veya boğazda şişme gibi) hakkında bilgilendirilmelidir. Bu belirtiler olduğunda hasta hemen acil yardıma yönlendirilmelidir.
7. Gebeliğin ileri dönemlerinde duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabileceğinden diğer NSAİİ'ler gibi NETFEN SR kullanımından kaçınılmalıdır.

Laboratuvar testleri:

Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun dönemli NSAİ ilaç tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa flurbiprofen kesilmelidir.

Bozulmuş kadın fertilitesi:

Flurbiprofen kadın fertilitisini bozabilir. Bu nedenle gebe kalmak isteyen kadınlara önerilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımına dair veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Diğer nonsteroid antiinflamatuvarlarla olduğu gibi, yaşlıların (65 yaş ve üstü) tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır. Yaşlı hastalarda ülserasyon, kanama, gaz, şişkinlik ve abdominal ağrı gibi gastrointestinal şikayet daha fazladır. Gastrointestinal olayların potansiyel riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. (bkz. bölüm 4.4 - Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Gastrointestinal (Gİ) etkiler) Aynı şekilde, yaşlı hastalar renal dekompanseasyon gelişme riski açısından daha yüksek risk altındadırlar (bkz. bölüm 4.4 - Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Renal etkiler).

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanım:

Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltılması gerekebilir.

Sukroz ve şeker küreleri uyarısı:

Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Ponceau 4R uyarısı:

Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ADE -inhibitörleri ve ARB'ler:

Mevcut raporlarda, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceği belirtilmektedir. Bu etkileşim, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları ADE-inhibitörleriyle birlikte almakta olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Antikoagülanlar:

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte varfarin alan hastalar, sadece her iki ilaçtan birini kullananlara oranla daha büyük bir ciddi klinik kanama riski altındadır. Doktorlar, varfarin veya diğer antikoagülanları kullanan hastalara NETFEN SR verirken dikkatli olmalıdır.

Aspirin:

Aspirinin eşzamanlı uygulanması, serum flurbiprofen konsantrasyonlarını düşürür. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi, NETFEN SR ve aspirinin birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Beta-adrenerjik blokör ajanlar:

Flurbiprofen propranololün hipotansif etkisini azaltmasına karşın atenololde böyle bir etki görülmemiştir. Bu etkileşimin altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Hem flurbiprofen hem de bir beta-blokör alan hastalar, yeterli seviyede bir hipotansif etkinin elde edilmesi açısından takip edilmelidir.

Diüretikler:

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabilmektedir. Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna dayandırılmıştır. NETFEN SR ile birlikte diüretik ilaç alan hastalar, böbrek yetmezliği belirtileri açısından (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Renal etkiler) ve istenen diüretik etkinin elde edildiğinden emin olmak amacıyla yakından izlenmelidir.

Lityum:

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar plazma lityum düzeylerinde artışa, renal lityum klerensinde ise azalmaya yol açmıştır. Minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klerens %20 oranında azalmıştır. Bu etkiler, renal prostaglandin sentezinin nonsteroid

antiinflamatuvar ilaç tarafından inhibisyonuna dayandırılmıştır. Bu nedenle, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla lityum birlikte uygulandığında, hastalar lityum toksisitesine karşı yakından izlenmelidir.

Metotreksat:

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini kompetitif inhibe ettikleri rapor edilmiştir. Bu durum, bu ilaçların metotreksatın toksisitesini artırabileceğine işaret ediyor olabilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar metotreksatla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Kortikosteroidler:

Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artma görülür.

Antiplatelet ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler):

Gastrointestinal kanama riskinde artış.

Simetidin, Ranitidin: Küçük fakat istatistiksel açıdan önemli bir artışın dışında, flurbiprofenin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Digoksin: Flurbiprofen ile digoksinin birlikte kullanılması her iki ilacın da kararlı durum serum konsantrasyonlarını değiştirmemiştir. Ancak NSAİİ'ler kalp yetmezliğini alevlendirebilir, GFR'yi azaltabilir ve glikozitlerin plazma düzeylerini arttırabilir.

Oral hipoglisemik ajanlar: Flurbiprofen ile hipoglisemik ajanların birlikte uygulanması sırasında kan şekeri konsantrasyonlarında hafif bir düşme yaşanmış olsa da, hipoglisemiye dair herhangi bir belirti veya semptomu rastlanmamıştır.

Kinolon grubu antibiyotikler: Flurbiprofen ile birlikte alındığında konvülziyon riskini arttırabilirler.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar zidovudin, tiklopidin, takrolimus ve siklosporin ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Takrolimus: NSAİ ilaçlarla takrolimus beraber kullanıldığında nefrotoksisite riskinde artış izlenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Herhangi bir NSAİİ gibi, yaşlı hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır (65 yaş üzeri),

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: 1. ve 2. trimester: C; 3. trimester: D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların uygun bir doğum kontrolü yöntemi uygulaması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Fare ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmalarında herhangi bir gelişimsel anomaliye rastlanmamıştır. Ancak, hayvan üreme çalışmaları insanlarda meydana gelecek etkilerin önceden görülmesi için her zaman yeterli olmayabilir. Gebe kadınlar üzerinde yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. NETFEN SR'ın sağlayacağı potansiyel yarar, fetüs üzerindeki potansiyel riski karşılayabiliyor ise kullanılabilir.

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların fetal kardiyovasküler sistem (ductus arteriosus'un kapanması) üzerindeki bilinen etkilerinden dolayı, gebeliğin geç safhalarında (6. aydan itibaren) kullanımından kaçınılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Kesin olarak gerekli değilse, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Anne sütü ve plazmasındaki flurbiprofen konsantrasyonları, 200 mg/gün dozunda flurbiprofen kullanmakta olan bir annenin sütünü alan bebeğin günde yaklaşık olarak 0.10 mg flurbiprofen alabileceğini göstermektedir. Prostaglandini inhibe eden ilaçların bebekler üzerindeki olası advers etkileri nedeniyle, anneye olan yararı da hesaba katılarak emzirmeye son verme veya ilacı kesme arasında bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlarla sıçanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda, prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarda olduğu gibi, distosi, doğumda gecikme ve hayatta

kalan yavru oranında düşme meydana gelmiştir. NETFEN SR'ın gebe kadınlardaki gebelik sonu ve doğum üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NSAİİ kullananlarda ilaç alımından sonra halsizlik, uyuklama, huzursuzluk ve görme bozuklukları gibi yan tesirler görülebilir. Bu nedenle, bu tür etkiler oluştuğunda araç ve makine kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

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).

Flurbiprofen veya diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları kullanan hastalarda görülen advers olaylar:

Flurbiprofen kullanan hastalarda bildirilen olaylar			
	Yaygın†	Yaygın olmayan‡	Bilinmiyor‡
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Aplastik anemi (agranülositoz ve pansitopeni dahil), hemoglobin ve hematokrit değerlerinde düşme, ekimoz/purpura, eozinofili, hemolitik anemi, demir eksikliği anemisi, lökopeni, trombositopeni	Lenfadenopati
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Vücut ağırlığında değişiklikler	Hiperürisemi	Hiperkalemi

Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, sinirlilik ve merkezi sinir sisteminin (MSS) uyarılmasının diğer belirtileri (örneğin, anksiyete, uykusuzluk, reflekslerde artma, tremor), MSS inhibisyonundan kaynaklanan semptomlar (örneğin amnezi, asteni, depresyon, halsizlik, somnolans), baş dönmesi/vertigo	Ataksi, serebrovasküler iskemi, konfüzyon, parestezi, seğirme	Konvülsiyon, Serebrovasküler olaylar, duygusal değişkenlik, hipertoni, menenjit, miyasteni, subaraknoid kanama
Göz hastalıkları	Görmede değişiklikler	Konjunktivit	Korneal opasite, glokom, retinal kanama, retrobulbar nörit
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Tinnitus	Geçici işitme kaybı	
Kardiyak hastalıklar		Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon	Anjina pektoris, aritmi, miyokard enfarktüsü
Vasküler hastalıklar		Vasküler hastalıklar, vazodilatasyon	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Rinit	Astım, epistaksis, parosmi	Bronşit, dispne, hiperventilasyon, larenjit, pulmoner emboli, pulmoner enfarktüs

Gastrointestinal hastalıklar	Abdominal ağrı, kabızlık, ishal, dispepsi/mide ekşimesi, karaciğer enzimlerinde yükselme, mide gazı, Gİ kanama, bulantı, kusma	Kanlı ishal, özofagus hastalığı, gastrik/peptik ülser, gastrit, sarılık (kolestatik nonkolestatik), hematemez, hepatit, stomatit/glossit	İştahta değişiklikler, kolesistit, kolit, ağızda kuruluk, inflamatuvar barsak hastalıklarında alevlenme, periodontal abse, ince barsakta kan ve protein kaybına neden olan inflamasyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Anjiyoödem, egzema, ekfoliyatif dermatit, fotosensitivite, kaşıntı, toksik epidermal nekroliz, ürtiker, Stevens-Johnson sendromu	Alopesi, ciltte kuruluk, herpes simpleks/zoster, tırnak bozuklukları, terleme
Ürogenital sistem hastalıkları	İdrar yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları	Hematüri, interstisyel nefrit, böbrek yetmezliği	Menstrüel düzensizlikler, prostat hastalığı, vajinal ve uterin kanama, vulvovajinit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ödem	Anafilaktik reaksiyon, ürperme, parozmi, ateş	Tat almada değişiklikler

† klinik çalışmalardan

‡ klinik çalışmalar, pazarlama sonrası deneyim veya literatürden

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla akut doz aşımı sonrasında beliren semptomlar genellikle letarji, uyuşukluk, bulantı, kusma ve epigastrik ağrıyla sınırlı olup, destekleyici tedaviyle geri dönüşlüdür. Gastrointestinal kanama meydana gelebilir. Hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunum depresyonu ve koma da meydana gelebilir, ancak nadirdir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların tedavide kullanımı sonrasında anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiş olup, bunlar doz aşımı sonrasında da meydana gelebilir.

Aşırı dozda bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaç alan bir hastaya semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Spesifik antidotu yoktur. Semptomları olan veya çok yüksek derecede bir doz alan (normal dozun 5 ila 10 katı) hastalarda, ilacın alımından sonraki 4 saat içinde emezis ve/veya aktif kömür (yetişkinlerde 60 ila 100 g arası, çocuklarda 1 ila 2 g/kg) ve/veya ozmotik katartik endike olabilir. Proteinlere yüksek bağlanma oranı nedeniyle, zorlu diürez, idrar alkalileştirmesi, hemodiyaliz veya hemoperfüzyon yararlı olmayabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-selektif COX İnhibitörleri

ATC Kodu: M01AE09

NETFEN SR Tablet, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etki gösteren nonsteroid bir antiinflamatuvar ilaç olan flurbiprofen içerir. NETFEN SR'ın etki mekanizması, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi, tamamen anlaşılammış olup, prostaglandin sentetaz inhibisyonuyla ilgili olduğu düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Flurbiprofen SR, flurbiprofenin kontrollü salımlı formülasyonudur. Kararlı konsantrasyonda 24 saat süresince, ortalama plazma seviyeleri eşdeğer dozdaki konvansiyonel tabletle aynıdır ancak minimum ve maksimum plazma konsantrasyonları arasındaki fark daha azdır. Flurbiprofen SR'ın sürekli kullanımı akümülyasyona neden olmaz.

Emilim:

Flurbiprofen SR, oral olarak alındığında gastrointestinal yoldan kolayca absorbe edilir ve uygulamadan 4-6 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Dağılım:

Hem R- hem de S-flurbiprofenin sanal dağılım hacmi (Vz/F) yaklaşık 0.12 L/Kg'dır. Her iki flurbiprofen enantiomeri de %99'un üzerinde bir oranla albümin başta olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma, tavsiye edilen dozlarla elde edilen tipik ortalama kararlı durum konsantrasyonlarında ($\leq 10 \mu\text{g/ml}$) nispeten sabittir.

Biyotransformasyon:

İnsan plazması ve idrarında çok sayıda flurbiprofen metaboliti saptanmıştır. Bu metabolitler arasında 4'-hidroksi-flurbiprofen, 3',4'-dihidroksi-flurbiprofen, 3'-hidroksi-4'- metoksi-flurbiprofen, bunların konjugatları ve konjüge flurbiprofen yer almaktadır. Diğer arilpropiyonik asit türevlerinin (örneğin, ibuprofen) aksine, R-flurbiprofenin S-flurbiprofene metabolize olması minimal düzeyde gerçekleşmektedir. Yapılan in vitro çalışmalar, sitokrom P450 2C9'un flurbiprofenin ana metaboliti olan 4'-hidroksi-flurbiprofen'in metabolizmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. 4'-hidroksi- flurbiprofen metaboliti, havyan inflamasyon modellerinde çok az antiinflamatuvar aktivite göstermiştir. Flurbiprofen, metabolizmasını değiştiren enzimleri indüklememektedir. Bağlanmamış durumdaki flurbiprofenin toplam plazma klirensi stereoselektif olmayıp, terapötik aralıkta kullanıldığında flurbiprofenin klirensi dozdan bağımsızdır.

Eliminasyon

Flurbiprofen kullanımı sonrasında flurbiprofenin %3'ten azı değişmeden idrarla atılır ve idrarda elimine olan dozun yaklaşık %70'ini ana ilaç ve metabolitleri oluşturur. Renal eliminasyon flurbiprofen metabolitlerinin önemli bir eliminasyon yolu olduğu için, orta ila şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, flurbiprofen metabolitlerinin birikimini önlemek amacıyla doz ayarlaması yapmak gerekebilir. R- ve S-flurbiprofenin ortalama terminal yarı ömürleri ($t_{1/2}$) sırasıyla 4.7 ve 5.7 saat olup, birbirleriyle benzerdir. Flurbiprofenin çoklu doz uygulaması sonrasında flurbiprofen birikimi çok az olmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doz oransallığı değerlendirilmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Flurbiprofen, >%90 oranında karaciğerden metabolize olarak elimine edilir. Bu yüzden karaciğer hastalığı olan hastalarda, karaciğer fonksiyonları normal olan hastalara göre,

NETFEN SR dozlarının azaltılması gerekebilir. Ancak, R- ve S- flurbiprofenin tek bir 200 mg flurbiprofen dozu uygulaması sonrasındaki farmakokinetiği, alkolik siroz hastaları (N=8) ve genç sağlıklı gönüllülerde (N=8) benzer olmuştur.

Flurbiprofenin plazma proteinlerine bağlanması, karaciğer hastalığı olan ve serum albümin konsantrasyonları 3.1 g/dL'nin altında olan hastalarda azalabilir.

Böbrek yetmezliği:

Renal klerens flurbiprofen metabolitlerinin önemli bir atılım yolu olmasına rağmen, değişmemiş flurbiprofen için zayıf bir atılım yoludur (toplam klerensin $\leq 3\%$ 'ü). Bağlanmamış R- ve S- flurbiprofenin klerensleri normal sağlıklı gönüllüler (N=6, 50 mg tek doz) ile böbrek yetmezliği olan hastalar (N=8, insülin klerensleri 11 ila 43 mL/dak arasında değişen, 50 mg çoklu doz) arasında önemli bir farklılık göstermemiştir.

Flurbiprofenin plazma proteinlerine bağlanması, böbrek yetmezliği olan ve serum albümin konsantrasyonları 3.9 g/dL'nin altında olan hastalarda azalabilir. Flurbiprofen metabolitlerinin eliminasyonu böbrek yetmezliği olan hastalarda azalabilir.

Flurbiprofen, sürekli ambulator peritoneal diyalize giren hastalarda kandan ayrılarak diyalizata önemli seviyede geçmez.

Pediyatrik popülasyon:

Flurbiprofenin pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Tek ya da çoklu doz şeklinde NETFEN SR 100 mg tablet uygulanan geriyatrik artrit, genç artrit hastaları ve sağlıklı bireylerde ilacın farmakokinetiği benzer bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenisite, reproduktif ve teratoloji çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda flurbiprofenin karsinojenik, teratojenik veya advers reproduktif etkileri bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Pellet içeriği:

Şeker küreleri

Sukroz

Hidroksi Propil Metil Selüloz (HPMC E5)

Etil Selüloz N-50

Silica Kolloidal Anhidr (Aerosil)

Macrogol 6000

Kapsül içeriği:

Jelatin

Ponceau 4R (E124)

Kinolin sarısı (E104)

Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

16, 20 ve 30 SR Kapsül PVC/PVDC/Alüminyum Folyo ambalaj ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat: 3

Esenler/İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

E-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

241/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ