

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MAXİGESİC 500 mg/150 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir tablette;

Etkin madde:

Parasetamol	500 mg
İbuprofen	150 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)	3,81 mg
------------------------------------	---------

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, bir yüzünde çentik bulunan ve diğer yüzü düz, 19 mm uzunluğunda kapsül şekilli tablet.

Çentik yalnızca yutma kolaylığı için kırılmayı kolaylaştırmak amaçlıdır ve iki eşit doz sağlamaz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MAXİGESİC tablet baş ağrısı, migren, sırt ağrısı, adet ağrısı, diş ağrısı, kas ağrısı, soğuk algınlığı ve nezle semptomları, boğaz ağrısı ve ateş ile ilişkili ağrıların geçici olarak rahatlamaında endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kısa süreli kullanım içindir.

Semptomları kontrol etmek için gerekli en kısa sürede etkili en düşük doz kullanılarak istenmeyen etkiler minimize edilebilir (bkz. bölüm 4.4.). Semptomlar devam ederse veya kötüleşirse veya ürünün 3 günden fazla süreli kullanımı gerekiyorsa, doktora danışılmalıdır.

Yetişkinler

Olağan doz, gerekli görüldükçe, her 4-6 saatte bir alınan 1 tablettir ve 24 saat içerisinde alınabilecek günlük maksimum miktar 6 tableti aşmamalıdır. Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

MAXİGESİC tedavisi başladıktan sonra gözlenen yanıtı göre, her bir hastanın ihtiyaçları göz önünde bulundurularak doz ve sıklık ayarlanmalıdır.

MAXİGESİC kullanmaya karar vermeden önce MAXİGESİC'in potansiyel riskleri ve yararlarını ve diğer tedavi seçeneklerini dikkatlice gözden geçiriniz. Her bir hastanın tedavi amacına uygun olarak mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili dozu kullanınız (Bkz. Bölüm 4.3)

Uygulama şekli:

Oral yolla uygulanır.

Bu tıbbi ürünün bir su bardağı su ile birlikte öğünlerle birlikte veya öğünlerden hemen sonra alınması tavsiye edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Özel bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4.)

Pediyatrik popülasyon:

Bu ürünün 18 yaş altındaki çocuklarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Özel bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4.). Yaşlıların ciddi advers reaksiyon geçirme riski daha yüksektir. NSAİİ'lerin gerekli olduğu düşünüldüğünde, olası en kısa süre için etkili en düşük doz kullanılmalıdır. Hasta NSAİİ tedavisi sırasında gastrointestinal kanama açısından düzenli olarak takip edilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

MAXİGESİC,

- Parasetamol, ibuprofen, diğer NSAİİ'lere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Kronik aşırı alkol tüketimi hepatotoksisiteye zemin hazırlayabileceği için, aktif alkol tüketen hastalarda (parasetamol bileşeni nedeni ile)
- Asetilsalisilik asit veya diğer NSAİİ'leri kullandıktan sonra astım, ürtiker veya alerji türü reaksiyonlar yaşayan hastalarda (Bu gibi hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaktik benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir)
- Aktif olarak veya daha önceden gastrointestinal kanama veya peptik ülserasyonu olan hastalarda
- Şiddetli kalp yetmezliği (NYHA Sınıf IV), karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliği olan hastalarda (bkz. bölüm 4.4.)
- Serebrovasküler veya diğer aktif kanaması olan hastalarda
- Kan oluşumu bozuklukları olan hastalarda
- Pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda
- Gebeliğin üçüncü trimesterinde (bkz. bölüm 4.6) kontrendikedir.

Bu tıbbi ürün, bir doktor talimatı olmadıkça, parasetamol, ibuprofen, asetilsalisilik asit, salisilatlar veya siklooksijenaz-2 (COX-2) spesifik inhibitörleri dahil olmak üzere diğer antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5.)

MAXİGESİC'in koroner arter by-pass greft operasyonu (KABG) geçirenlerde ameliyat öncesi ya da sonrası ağrı kesici olarak kullanılması 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.

- MAXİGESİC, koroner arter bypass (KABG) 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.

Parasetamolu ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikâyesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dâhil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Tavsiye edilen dozlardan daha yüksek dozlarda parasetamol kullanımı hepatotoksisiteye ve hatta karaciğer yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Ayrıca ibuprofenin karaciğer enzimleri üzerinde minör ve geçici etkilerinin olduğu rapor edildiği için; karaciğer fonksiyon yetmezliği veya karaciğer hastalığı hikayesi olan hastalar veya uzun dönem ibuprofen veya parasetamol terapisi alan hastaların karaciğer fonksiyonları düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

Parasetamol doz aşımının tehlikeleri, sirotik olmayan alkolik karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda

daha fazladır. Doz aşımı durumunda, hasta kendini iyi hissetse dahi, ciddi karaciğer yetmezliği riski nedeniyle derhal tıbbi yardım alınmalıdır.

Parasetamol içeren başka ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır. Parasetamol içeren diğer ürünlerle birlikte eşzamanlı kullanımı doz aşımına yol açabileceğinden, hasta kendini iyi hissetse dahi derhal tıbbi yardım alınmalıdır. (Bkz.Bölüm 4.9).

Günlük maksimum dozda parasetamol kullananların yanı sıra, özellikle şiddetli böbrek yetmezliği, sepsis, yetersiz beslenme ve diğer glutatyon eksikliği kaynakları (örn. kronik alkolizm) olan hastalarda yüksek anyon açıklı metabolik asidoz (HAGMA) riskinde artış nedeniyle, parasetamol flukloksasilin ile birlikte uygulandığında dikkatli olunması önerilir. Üriner 5-oksoprolin ölçümü de dahil olmak üzere yakın takibin yapılması önerilir.

Nadir olmakla birlikte; diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ibuprofen ile sarılık ve ölümcül hepatit vakaları dahil şiddetli karaciğer reaksiyonları rapor edilmiştir. Anormal karaciğer testleri devam ederse veya daha da kötüleşirse veya karaciğer hastalığı göstergesi olan klinik bulgular ve semptomlar gelişirse veya sistemik belirtiler ortaya çıkarsa (örn. eozinofili, döküntü vs.), ibuprofen tedavisi durdurulmalıdır. Her iki etkin maddenin de, özellikle parasetamolün, hepatotoksositeye ve hatta karaciğer yetmezliğine neden olduğu rapor edilmiştir. Alkol alan kişilerde hepatotoksosite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir. Sürekli olarak, önerilen miktarlardan fazla alkol kullanan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Hepatik fonksiyonlarında kötüleşme görülen hastalarda doz azaltılması önerilir (Bkz.Bölüm 4.3.) Ciddi karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda tedavi durdurulmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Parasetamol kronik böbrek hastalığı olan hastalarda dozaj ayarlaması gerektirmeden kullanılabilir. Orta – şiddetli derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda parasetamol toksisitesi riski minimaldir. Ancak, bu tıbbi ürünün ibuprofen bileşeni için, dehidrasyonu olan hastalarda ibuprofen tedavisine başlanırken dikkatli olunmalıdır. İbuprofenin iki majör metaboliti başlıca idrar yoluyla atılır ve birikmesi durumunda böbrek fonksiyonlarında yetmezlik meydana gelebilir. Bunun önemi bilinmemektedir. NSAİİ'lerin farklı şekillerde nefrotoksositeye (interstisyel nefrit, nefritik sendrom ve böbrek yetmezliği) neden olduğu rapor edilmiştir. İbuprofen kullanımından kaynaklanan böbrek yetmezliği genellikle geri dönüşümlüdür. Böbrek yetmezliği, kardiyak yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan, diüretikler veya ADE inhibitörleri kullanan hastalarda ve yaşlılarda, antiinflamatuvar ilaçların kullanımı böbrek fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlandığı için, dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda doz mümkün olan en düşük dozda tutulmalıdır ve böbrek fonksiyonları takip edilmelidir.

Ciddi böbrek yetmezliği gelişen hastalarda tedavi durdurulmalıdır (Bkz.Bölüm 4.3).

ADE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör antagonistleri, antiinflamatuvar ilaçlar ve tiyazid diüretiklerinin kombinasyonu

ADE inhibe edici ilaçların (ADE-inhibitörü veya anjiyotensin reseptör antagonistleri), antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ veya COX-2 inhibitörü) ve tiyazid diüretiklerin eş zamanlı kullanımı böbrek yetmezliği riskini artırır. Bu, birden fazla ilaç sınıfı içeren sabit-doz kombinasyonu şeklindeki ürünlerin kullanımını da kapsamaktadır. Bu tıbbi ürünlerin birlikte kullanımı, özellikle kombinasyon halinde, serum kreatininin takibinde artış ile ilişkilendirilmelidir. Bu üç sınıftan ilaçların kombinasyonu, özellikle yaşlılarda veya önceden var olan böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Yaşlılar

Yaşlılarda NSAİİ'lere karşı özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyona karşı artan advers reaksiyon sıklığı vardır (Bkz. Bölüm 4.2).

Belirli koşullara sahip hastalarda dikkatli olunmalıdır:

- Solunum bozuklukları:

Bronşiyal astımı veya alerjik hastalığı olan veya öyküsü olan hastalarda NSAİİ'lerin bronkospazmı hızlandırdığı bildirilmiştir.

- SLE ve karışık bağ dokusu hastalığı:

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

Parasetamol tedavisine ihtiyaç duyan yaşlı hastalar için belirtilen dozajda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. 10 günden fazla tedavi gereken hastalar koşulların takibi için hekime danışmalıdır; ancak tavsiye edilen dozun azaltılması gerekli değildir. Bununla birlikte, 65 yaş üstü yetişkinlerde, özellikle de kalp yetmezliği, gastrointestinal ülser ve böbrek yetmezliği ilişkili advers etki riski artışı nedeniyle, eşlik eden hastalık ve kombine ilaç kullanımına bakılmaksızın ibuprofen alınmaması gerektiğinden, ibuprofen kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Hematolojik etkiler

Kan diskrazileri seyrek olarak rapor edilmiştir. İbuprofen ile uzun dönem tedavi alan hastalar hematolojik açıdan düzenli olarak takip edilmelidir.

Koagülasyon problemleri

Diğer NSAİİ'ler gibi, ibuprofen platelet agregasyonunu inhibe edebilir. İbuprofenin normal kişilerde kanama süresini uzattığı (fakat normal aralıkta) gösterilmiştir. Altta yatan hemostatik problemleri olan hastalarda bu uzun kanama etkisi aşırı olabileceği için; ibuprofen içeren ilaçlar intrinsik koagülasyon problemleri olan ve antikoagülan tedavisi alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal olaylar

NSAİİ'ler, gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) öyküsü olan hastalara, bu koşullar daha da kötüleşeceğinden, dikkatli verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Tedavi sırasında herhangi bir zamanda, uyarıcı semptomlar olsun veya olmasın veya önceden gastrointestinal hastalık geçmişi olanlarda tüm NSAİİ'ler ile ölümcül olabilen gastrointestinal (GI) kanama, ülserasyon ve perforasyon bildirilmiştir.

NSAİİ'ler ile üst gastrointestinal ülserler, yoğun kanama veya perforasyon tanımlanmıştır. Riskler doz ve tedavinin süresi ile artar ve 65 yaş üzeri hastalarda daha yaygındır. Bazı hastalar dispepsi, mide yanması, mide bulantısı, karın ağrısı veya diyare yaşayabilir. Bu riskler, bu tıbbi ürün reçete edilen dozda birkaç gün kullanıldığında, minimal seviyededir.

İbuprofen içeren tıbbi ürünler gastrointestinal hemoraji veya ülser hikayesi olan hastalarda, koşullar alevlenebileceği için, en kısa süre ile etkili en düşük dozda ve dikkatli kullanılmalıdır.

İbuprofen bileşeni nedeniyle, porfiri veya suçüçeği olan hastaların yanı sıra, gastrointestinal hastalığı (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Herhangi bir gastrointestinal kanama belirtisi varsa, bu ürün kesilmelidir.

Asetilsalisilik asit ve NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanımı ayrıca şiddetli gastrointestinal advers olay riskini artırır.

Gastrointestinal advers olay görölme riski yüksek hastalarda koruyucu ajanlarla kombinasyon tedavisi (mesela mizoprostol veya proton pompası inhibitörleri) düşünölmelidir

Gastrointestinal kanama riskini artıran diğer faktörler arasında oral kortikosteroidlerle ve antikoagölanlarla eş zamanlı tedavi, seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya asetilsalisilik asit gibi antiplatelet ajanlar, NSAİİ ilaçlarla tedavinin uzaması, sigara içmek, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması gibi faktörler yer almaktadır.

Ölümcöl gastrointestinal olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarda görölmektedir; bu nedenle bu popölasyonda tedavi yaparken özellikle dikkatli olmak gerekir.

Kardiyovasköler trombotik olaylar

NSAİİ tedavisi ile bağlantılı olarak sıvı tutulması, hipertansiyon ve ödem rapor edildiğinden, hipertansiyon öyküsü ve/veya hafif ila orta derecede konjestif kalp yetmezliği olan hastalar için uygun izleme ve tıbbi tavsiye gereklidir.

Klinik çalışmalar ibuprofen kullanımının, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) arteriyal trombotik olayların (örneğin miyokardiyal infarktüs veya inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. Genel olarak, epidemiyolojik çalışmalar düşük doz ibuprofenin (örn. \leq 1200 mg/gün) arteriyal trombotik olayların riskinde artış ile ilişkili olduğunu öne sürmemektedir.

Bahsedilen riskler 1200 mg ibuprofen içeren maksimum günlük dozlarda minimaldir. Bu tıbbi ürünlerdeki tavsiye edilen maksimum günlük doz 900 mg'dır (Avrupa İlaç Ajansı değerlendirmesi seçici olmayan NSAİİ'ler için pozitif yarar-risk dengesi ile sonuçlanmıştır, Ekim 2006).

Kardiyovasköler hastalığı veya kardiyovasköler risk faktörleri olan hastalar da yüksek risk altında olabilir. NSAİİ alan, özellikle kardiyovasköler risk faktörleri olan hastalarda, potansiyel advers kardiyovasköler olay riskini minimize etmek için, olası en kısa süre için etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

Kontrol edilemeyen hipertansiyonu, konjestif kalp yetmezliği (NYHA II-III), bilinen iskemik kalp yetmezliği, periferal arteriyal hastalığı ve/veya serebrovasköler hastalığı olan hastalar yalnızca dikkatli bir değerlendirme sonrası ibuprofen ile tedavi edilmelidir ve yüksek doz kullanımından (2400 mg/gün) kaçınılmalıdır.

Kardiyovasköler olay risk faktörlerine (örn: hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içme) sahip hastaların, özellikle yüksek doz ibuprofenin (2400 mg/gün) gerekli olduğu durumlarda, uzun dönem tedavilerine başlamadan önce dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

Hipertansiyon

NSAİİ'ler yeni bir hipertansiyon başlangıcına veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir ve NSAİİ'ler ile birlikte antihipertansif ilaçlar kullanan hastalarda antihipertansif yanıt bozulabilir. Hipertansiyonu olan hastalara NSAİİ reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. NSAİİ tedavisine başlanırken ve daha sonra düzenli aralıklarla kan basıncı yakından takip edilmelidir.

Kalp yetmezliği

NSAİİ alan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir; bu nedenle sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Şiddetli deri reaksiyonları

NSAİİ'ler çok nadiren ekfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS) gibi ölümcül olabilen ve herhangi bir uyarı olmaksızın meydana gelebilen şiddetli kutanöz advers olaylara neden olabilir. Bu şiddetli deri olayları idiyosinkratiktir ve doz veya kullanım süresinden bağımsızdır. Hastalar bu reaksiyonlar açısından, genellikle tedavinin başlangıç dönemlerinde en yüksek risk altındadır, Hastaların çoğunda reaksiyonlar tedavinin ilk ayında ortaya çıkmaktadır. Hastalara şiddetli deri reaksiyonları bulgu ve belirtileri bakımından ve deri döküntüsü veya diğer hipersensitivite bulgularının ilk ortaya çıkması halinde doktora danışmaları konusunda tavsiyede bulunulmalıdır.

İbuprofen içeren ürünlerle ilgili olarak akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) bildirilmiştir. Deri döküntüsü, mukozal lezyonlar veya diğer herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi gibi ciddi cilt reaksiyonlarının belirti ve semptomları ilk ortaya çıktığında bu ürünün kullanımı kesilmelidir.

Önceden var olan astım

İbuprofen içeren tıbbi ürünler asetil salisilik aside duyarlı astımı olan hastalara uygulanmamalıdır ve önceden var olan astımı olan hastalara dikkatli uygulanmalıdır.

Oftalmolojik etkiler

NSAİİ'ler ile advers oftalmolojik etkiler gözlenmiştir; dolayısıyla ibuprofen içeren ilaçlar ile tedavi sırasında görme bozuklukları gelişen hastalarda oftalmolojik muayene (merkezi görme alanı testi dahil) yapılması gerekmektedir.

Aseptik menenjit

İbuprofen içeren tıbbi ürünler için, genellikle sistemik lupus eritematozu (SLE) veya diğer bağ dokusu bozuklukları olan hastalarda, seyrek olarak aseptik menenjit rapor edilmiştir.

Potansiyel laboratuvar test etkileşimleri

Mevcut analitik sistemler kullanıldığında, parasetamol laboratuvar testleri ile etkileşime neden olmaz. Ancak, olası laboratuvar etkileşimlerine neden olabilen belirli yöntemler vardır:

İdrar Testi:

Terapötik dozlardaki parasetamol 5-hidroksiindolasetik asit (5HIAA) tayini ile etkileşebilir ve bu durum hatalı-pozitif sonuçlara neden olabilir. Hatalı tayinler idrar numunesi alınması sırasında veya birkaç saat önce parasetamol alınmasından kaçınılarak elimine edilebilir.

Enfeksiyon bulgularının maskelenmesi

Ateş düşürücü etkiye sahip ibuprofen içeren bu sınıf diğer ilaçlarda olduğu gibi, olağan enfeksiyon bulguları maskelenebilir. Bu tıbbi ürün, enfeksiyon bulgularını baskılayarak uygun tedaviye geç başlanmasına ve dolayısı ile enfeksiyon sonucunun kötüye gitmesine sebep olabilir. Bu durum

toplum kökenli bakteriyel pnömoni ve suçiçeği bakteriyel komplikasyonlarında gözlemlenmiştir. Bu ilaç, enfeksiyona bağlı olarak ateş veya ağrının giderilmesi için uygulandığında, enfeksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. Hastane dışı ortamlarda, semptomlar devam ederse veya hasta kötüleşirse doktora başvurulmalıdır.

Özel kullanım uyarıları

Hastalığın alevlenmesini veya adrenal yetmezlikten kaçınmak amacıyla; uzamış kortikosteroid terapisi alan hastaların tedavi programlarına ibuprofen içeren tıbbi ürünler eklendiğinde, tedavi aniden kesilmek yerine yavaşça azaltılarak kesilmelidir.

Anafilaktoid reaksiyonlar

Bu semptom kompleksi genellikle, nazal polipli ya da polipsiz rinit geçiren veya asetilsalisilik ya da diğer NSAİİ ilaçları aldıktan sonra şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül olabilen bronkospazm sergileyen astımlı hastalarda ortaya çıkar. Diğer NSAİİ ilaçlarda olduğu gibi, MAXİGESİC ilacına önceden bilinen bir maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir. Asetil salisilik asit triadı olan hastalara MAXİGESİC verilmemelidir. Anafilaktoid bir reaksiyon meydana geldiği takdirde, hastaya derhal acil tedavi uygulanmalıdır.

Kadın fertilitesinde bozulma

Siklo-oksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların, ovülasyon üzerinde etki ederek, dişi fertilitesinde bozukluklara yol açabildiğine ilişkin bazı bulgular mevcuttur. Bu durum, tedavinin durdurulması ile ortadan kalkar. Gebe kalma problemleri yaşayan veya infertilite araştırması yapılan kadınlarda ürünün bırakılması gerekliliği değerlendirilmelidir.

Her bir film kaplı tablet 3,81 mg laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir görülen kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MAXİGESİC (diğer parasetamol içeren ürünler gibi), diğer parasetamol içeren ürünlerle kombinasyon halinde kontrendikedir – ciddi yan etkilerde artış (bkz. Bölüm 4.3).

MAXİGESİC (diğer tüm ibuprofen içeren ürünler ve NSAİİ'ler gibi) aşağıdakilerle birlikte kontrendikedir:

- Asetilsalisilik asit: Bir doktor tarafından düşük doz asetilsalisilik asit (günde 75 mg'ın üzerinde değil) önerilmedikçe, artan yan etki potansiyeli nedeniyle ibuprofen ve asetilsalisilik asidin birlikte uygulanması genellikle önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).
- Deneysel veriler; birlikte alındığında, ibuprofenin düşük dozlu asetilsalisilik asitin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini rekabete dayalı olarak inhibe edebileceğini düşündürmektedir. Bu verilerin klinik ortamda ekstrapolasyonuna ilişkin belirsizliklerin olmasına rağmen, düzenli ve uzun süreli ibuprofen kullanımının düşük doz asetilsalisilik asitin kardiyoprotektif etkisini azaltma ihtimali göz ardı edilemez. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etkinin olası olduğu düşünülmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).
- Siklo-oksijenaz-2 seçici inhibitörleri de dahil olmak üzere diğer NSAİİ'ler yan etki riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.3).

Parasetamol ve diğer ilaçlar arasında şu etkileşimlerin olduğu belirtilmiştir:

- Antikoagülan ilaçlar (varfarin) – parasetamol ve antikoagülan ilaçlar uzun süre kullanılırsa, doz azaltılması gerekebilir.
- Parasetamol emilimi metoklopramid gibi mide boşalmasını artıran maddeler tarafından artırılır.
- Parasetamol emilimi propanetelin, antikolinergik özellikli antidepresanlar ve narkotik analjezikler gibi mide boşalmasını azaltan maddeler tarafından azaltılır.
- Parasetamol kloramfenikol plazma konsantrasyonlarını artırabilir.
- Diğer potansiyel olarak hepatotoksik ilaçları kullanan veya alkol ve antikonvülzan ajanlar gibi karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen ilaçlar kullanan hastalarda parasetamol toksisitesi riski artabilir.
- Probenesid ile birlikte kullanıldığında parasetamol atılımı etkilenebilir ve plazma konsantrasyonları değişebilir.
- Parasetamol alındıktan sonraki 1 saat içerisinde kolestimamin verilirse, parasetamol emilimini azaltır.
- Tek başına izoniazid veya diğer tüberküloz ilaçları kullanan hastalarda parasetamolün terapötik dozlarında veya orta dereceli doz artışlarında ciddi hepatotoksisite rapor edilmiştir.
- Zidovudin ve kotrimoksazol kullanan hastalarda, parasetamol kullanımından sonra ciddi hepatotoksisite meydana gelmiştir.
- Parasetamol, flukloksasilin ile birlikte kullanıldığında özellikle risk faktörleri olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü birlikte kullanım risk faktörleri olan hastalarda yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İbuprofen ve diğer ilaçlar arasında şu etkileşimlerin olduğu belirtilmiştir:

- Varfarin dahil antikoagülanlar – ibuprofen INR stabilitesi ile etkileşebilir ve özellikle gastrointestinal kanalda ciddi kanama ve bazen ölümcül hemoraji riskini artırabilir. İbuprofen, varfarin kullanan hastalarda mutlaka gerekli ise kullanılmalıdır ve bu hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir.
- İbuprofen lityumun renal klerensini azaltabilir ve plazma konsantrasyonlarını artırabilir.
- Antihipertansifler (ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II antagonistleri) ve diüretikler: NSAİİ'ler bu ilaçların etkilerini azaltabilir. Renal fonksiyonları risk altında olan bazı hastalarda (örneğin, dehidrate hastalar veya renal fonksiyonları bozulmuş yaşlı hastalarda) ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile siklooksijenazı inhibe eden ajanların eş zamanlı kullanımı, genellikle geri dönüşümlü bir akut renal yetmezlik dahil, renal fonksiyonların daha fazla bozulmasına yol açabilir. Bu nedenle, bu kombinasyonlar kullanılırken özellikle yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmeli ve böbrek fonksiyonları, eş zamanlı tedavinin başlanmasını takiben ve daha sonra periyodik olarak izlenmelidir. Diüretikler, NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini artırabilir.
- İbuprofen ADE-inhibitörlerinin, beta blokörlerin ve diüretiklerin antihipertansif etkilerini azaltabilir ve bu ilaçlarla tedavi altındaki hastalarda natriürez ve hiperkalemiye neden olabilir.
- İbuprofen metotreksat klerensini azaltır.
- İbuprofen kardiyak glikozidlerin plazma seviyelerini artırabilir. NSAİİ ilaçlar kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, GFR'yi azaltabilir ve plazma glikozid seviyelerini yükseltebilirler.
- İbuprofen, özellikle kortikosteroidlerle birlikte alındığında, gastrointestinal kanama riskini artırabilir.
- İbuprofen zidovudin ile tedavi altındaki hastalarda kanama süresini uzatabilir. Zidavudin NSAİİ'ler zidavudin ile birlikte verildiğinde, hematolojik toksisite riski artabilir. Zidavudin ve ibuprofenle eş zamanlı tedavi gören HIV (+) hemofili hastalarında, hemartroz ve hematom riskinin arttığına dair bulgular mevcuttur.

- İbuprofen ayrıca probenesid, antidiyabetik ilaçlar ve fenitoin ile etkileşebilir.
- İbuprofen ayrıca takrolimus, siklosporin, sülfonilüreler ve kinolon antibiyotikleri ile etkileşebilir.
 - Takrolimus: NSAİİ ilaçlar takrolimusla kullanıldığında muhtemelen nefrotoksisite riskini artırır.
 - Kinolon antibiyotikleri: Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikleri ile ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğini göstermiştir. NSAİİ ve kinolon kullanan hastalar konvülsiyon gelişmesi ile ilgili artmış risk altında olabilir.
 - Siklosporin nefrotoksisite riskini artırır.
- Asetil salisilik asit gibi anti-trombosit ajanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile birlikte kullanımı gastrointestinal kanama riskinde artışa neden olabilir.
- Mifepriston: NSAİİ ilaçlar, mifepriston kullanıldıktan 8-12 gün sonrasına kadar etkinliği azalabileceğinden kullanılmamalıdır.

Asetilsalisilik asit

İbuprofen ve asetilsalisilik asidin eş zamanlı uygulanması, advers etkilerdeki potansiyel artış nedeniyle, genellikle tavsiye edilmez. Doktor tarafından düşük doz asetilsalisilik asit (günde 75 mg'ın üzerinde olmayan) tavsiye edilmedikçe asetilsalisilik asit ve ibuprofenin birlikte uygulanması, artan advers etki potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Deneysel veriler, ibuprofen ve asetilsalisilik asit eş zamanlı kullanıldığında, ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini rekabetçi bir şekilde inhibe edebildiğini öne sürmektedir. Bu verilerin klinik duruma uyarlanmasına ilişkin belirsizlikler olmasına rağmen; devamlı, uzun dönem ibuprofen kullanımının düşük-doz asetilsalisilik asidin kardioprotektif etkisini azaltabilme olasılığı göz ardı edilemez. Ara sıra ibuprofen kullanımı için klinik olarak anlamlı bir etkinin olmadığı düşünülmektedir (bkz. bölüm 5.1.).

Bu ürün bazı ilaçlar ile etkileşebilir. Bunlar:

- Varfarin (kan pıhtılaşmasını önlemek için kullanılan bir ilaç)
- Epilepsi veya nöbetleri tedavi etmek için kullanılan ilaçlar
- Kloramfenikol (kulak ve göz enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan bir antibiyotik)
- Probenesid (gut tedavisi için kullanılan bir ilaç)
- Zidovudin [HIV (AIDs'e neden olan virüs) tedavisi için kullanılan bir ilaç]
- İzonyazid gibi tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar
- Asetilsalisilik asit, salisilatlar veya diğer NSAİİ'ler
- Yüksek kan basıncını veya diğer kalp rahatsızlıklarını tedavi eden ilaçlar
- Diüretikler
- Lityum (bazı depresyon türlerini tedavi etmek için kullanılan bir ilaç)
- Metotreksat (artrit ve bazı kanser türlerini tedavi etmek için kullanılan bir ilaç)
- Prednizon, kortizon gibi kortikosteroidler

Yukarıdaki ilaçlar bu üründen etkilenebilir veya bu ürünü etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlara ilişkin büyük miktarda veri, ne malformatif ne de fetoneonatal toksisite göstermemektedir. Uterus içinde parasetamole maruz kalan çocuklarda nörogelişim üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar yetersiz sonuçlar göstermektedir. Klinik olarak ihtiyaç duyulursa, hamilelik sırasında parasetamol kullanılabilir, ancak mümkün olan en kısa süre için en düşük etkili dozda ve mümkün olan en düşük sıklıkta kullanılmalıdır.

NSAİİ'lerin erkeklerde uygulanması ile ilgili konjenital anormallikler bildirilmiştir, ancak bunların sıklığı azdır ve herhangi bir belirgin paterni bulunmamaktadır. NSAİİ'lerin fetal kardiyovasküler sistem üzerindeki bilinen etkileri (duktus arteriyozusun kapanması riski) göz önünde bulundurularak gebeliğin son trimesterinde kullanımı kontrendikedir. Doğum başlangıcı gecikebilir ve hem annede hem de bebekte kanama eğiliminde artış ile birlikte doğum süresi artabilir (bkz. Bölüm 4.3). NSAİİ'ler, hasta için potansiyel yararın fetüse olan riskten daha fazla olduğu durumlar haricinde gebeliğin ilk iki trimesteri veya doğum sırasında kullanılmamalıdır.

Parasetamol ve ibuprofen kombinasyonunun gebelik döneminde kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir. Gebelik sırasında, parasetamol tedavisini takiben herhangi bir advers etki bulgusu olmamasına rağmen, insanlarda NSAİİ uygulaması ile ilişkili olarak konjenital anomaliler rapor edilmiştir.

Bu ürün gebeliğin üçüncü trimesterinde, özellikle doğumdan önceki son birkaç gün boyunca, kontrendikedir.

Anne karnında parasetamole maruz kalan çocuklarda, sinir sistemi gelişimi üzerine yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Eğer klinik olarak gerekli ise, parasetamol hamilelik süresince kullanılabilir, ancak, etkili en düşük dozda, mümkün olan en kısa süre ve mümkün olan en az sıklıkta kullanılmalıdır.

İlaveten, insanlarda gebelik boyunca ibuprofen kullanımının güvenliliği ile ilgili yeterli deneyim mevcut değildir. Bu nedenle, bu ürün anneye olan potansiyel yararı fetüse olan potansiyel zararından fazla olmadığı sürece, gebeliğin ilk 6 ayı boyunca kullanılmamalıdır ve gebeliğin son üç ayında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.)

İbuprofen'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

MAXİGESİC gerekli olmadıkça (anneye olan potansiyel yararı fetüse olan potansiyel zararından fazla olmadığı sürece) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

İbuprofen gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır. MAXİGESİC gebelik döneminde (son 3 ayında) kontrendikedir (bkz. kısım 4.3).

Laktasyon dönemi

Parasetamol anne sütü ile klinik olarak anlamlı olmayan miktarlarda atılır ve yayınlanmış mevcut veriler emzirme ile etkileşmediğini gösterir.

İbuprofen ve metabolitleri çok düşük miktarlarda anne sütüne geçebilir. Yenidoğanlarda bilinen zararlı bir etkisi yoktur.

Yukarıdaki bulguların ışığında, bu ürünün tavsiye edilen dozları ile kısa dönem tedavide emzirmenin durdurulması gerekli değildir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bu ürünün kullanımı dişi fertilitasını bozabilir, bu nedenle gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanımı tavsiye edilmez. Gebe kalma gücünü çeken kadınlarda veya infertilite tedavisi gören kadınlarda, bu ürünün geri çekilmesi düşünülmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NSAİİ'leri aldıktan sonra baş dönmesi, uyuşukluk, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkiler görülme ihtimali vardır. Bu belirtiler gözlemlendiği takdirde hastaların araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

MAXİGESİC ile gerçekleştirilen klinik çalışmalar, tek başına parasetamol veya tek başına ibuprofen ile görülen advers etkiler dışında başka herhangi bir istenmeyen etki göstermemiştir.

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığına göre listelenmiştir: 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 $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Hematopoetik bozukluklar¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ürtiker ve pruritin eşlik ettiği hipersensitivite reaksiyonları².

Çok seyrek: Şiddetli hipersensitivite reaksiyonları. Semptomlar; yüz, dil ve boğazda şişme, dispne, taşikardi, hipotansiyon (anafilaksi, anjiyoödem veya şiddetli şok)² olabilir.

Psikiyatrik hastalıklar:

Çok seyrek: Konfüzyon, depresyon ve halüsinasyonlar

Sinir Sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş ağrısı ve baş dönmesi

Çok seyrek: Aseptik menenjit³, parestezi, optik nörit ve somnolans

Göz hastalıkları:

Çok seyrek: Görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Çok seyrek: Tinnitus ve vertigo

Kardiyak hastalıkları:

Çok seyrek: Kalp yetmezliği ve ödem⁴

Vasküler hastalıklar:

Çok seyrek: Hipertansiyon⁴

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar:

Çok seyrek: Astım, astımın alevlenmesi, bronkospazm ve dispne² dahil solunum reaktivitesi

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: Karın ağrısı, diyare, dispepsi, mide bulantısı, mide rahatsızlığı⁵ ve kusma

Yaygın olmayan: Peptik ülser, gastrointestinal perforasyon veya gastrointestinal kanama, melena, hematemez⁶, ağız ülserasyonu, kolit ve Crohn hastalığının alevlenmesi⁷, gastrit, pankreatit, şişkinlik ve kabızlık

Hepatobiliyer hastalıklar:

Çok seyrek: Anormal karaciğer fonksiyonu, hepatit ve sarılık⁸.

Deri ve deri-altı doku hastalıkları:

Yaygın: Hiperhidroz

Yaygın olmayan: Çeşitli deri döküntüleri²

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme ve toksik epidermal nekroliz² dahil büllöz reaksiyonlar, ekfoliyatif dermatozlar, purpura, fotosensitivite

Bilinmiyor: Eozinofili ve sistemik semptomlar ile ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu), akut genelize ekzantematöz püstüloz (AGEP), fotosensitivite reaksiyonları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve akut ile kronik böbrek yetmezliği⁹ dahil çeşitli formlarda nefrotoksisite.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Çok seyrek: Yorgunluk ve halsizlik

Araştırmalar

Yaygın: Parasetamol ile alanin aminotransferaz artışı, gamma-glutamiltansferaz artışı ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik. Kanda kreatinin ve üre artışı.

Yaygın olmayan: Aspartat aminotransferaz artışı, kanda alkalik fosfataz artışı, kanda kreatin fosfokinaz artışı, hemoglobinde azalma ve trombosit sayısında artış.

Seçilmiş olan İstenmeyen Etkilerin Tanımı

¹ Örneklerin arasında agranülositoz, anemi, aplastik anemi, hemolitik anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni ve trombositopeni yer almaktadır.

İlk belirtiler ateş, boğaz ağrısı, yüzeysel ağız ülserleri, grip benzeri belirtiler, şiddetli yorgunluk, açıklanamayan kanama ve morarmalar ve burun kanamasıdır.

² Hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Bunlar (a) spesifik olmayan alerjik reaksiyonlar ve anafilaksi, (b) örneğin astım, ağırlaştırılmış astım, bronkospazm veya dispne olmak üzere solunum yolu aktivitesi veya (c) çeşitli döküntü türleri, prurit, ürtiker, purpura, anjiyoödem ve daha nadir

olarak ekfoliyatif ve büllöz dermatit (toksik epidermal nekroliz, Stevens Johnson Sendromu ve eritema multiforme dahil) dahil çeşitli deri reaksiyonlarından oluşabilir.

³ İlaça bağlı aseptik menenjitin patojenik mekanizması tam olarak anlaşılmamaktadır. Ancak NSAİİ ile ilişkili aseptik menenjit ile ilgili mevcut veriler (ilaç alımı ile geçici bir ilişki ve ilacın bırakılmasından sonra belirtilerin kaybolması nedeniyle) hipersensitivite reaksiyonuna işaret etmektedir. Dikkate değer şekilde, ibuprofen ile tedavi sırasında ense sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş ve oryantasyon bozukluğu gibi belirtileri olan, mevcut otoimmün hastalıkları (sistemik lupus eritematozus ve karışık bağ doku hastalığı gibi) olan hastalarda izole aseptik menenjit vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

⁴ Klinik çalışmalar, özellikle yüksek bir dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olay (örneğin miyokard infarktüsü veya inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

⁵ En çok gözlenen advers olaylar doğası gereği gastrointestinal olaylardır.

⁶ Özellikle yaşlılarda bazen ölümcül olabilir.

⁷ Bkz. Bölüm 4.4.

⁸ Doz aşımı durumunda parasetamol akut karaciğer yetmezliği, karaciğer yetmezliği, hepatik nekroz ve karaciğer hasarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.9).

⁹ Özellikle uzun dönem kullanımda serum üre ve ödemde artış ile ilişkilendirilmiştir. Ayrı papiller nekrozu da içerir.

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Parasetamol doz aşımı:

Parasetamol doz aşımı, karaciğer nakli ya da ölüme neden olabilen karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Akut pankreatit genellikle hepatik fonksiyon bozukluğu ve karaciğer toksisitesi ile birlikte gözlenmiştir.

Yetişkinlerde 10 gram üzerinde kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Eğer risk faktörleri mevcutsa (bkz. aşağıda verilmiştir), 5 gram veya daha fazla parasetamol alınması karaciğer hasarına neden olabilir.

Risk faktörleri:

Eğer hasta,

- Karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon, rifampisin, St. John's Wort (Sarı kantaron otu) veya karaciğer enzimlerini indükleyen diğer ilaçlarla uzun dönem tedavi

görüyorsan

Veya

- Düzenli olarak önerilen dozların çok üzerinde etanol tüketiyorsan
- Veya
- Glutasyon depleasyonu (örn. beslenme bozukluğu, sistik fibrozis, HIV enfeksiyonu, açlık, kaşeksi) olasılığı varsa

Aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben gelişen karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrek. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelerle uzar. ¹⁴C-aminopirinden sonra ¹⁴CO₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir.

Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Seyrek olarak, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol doz aşımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol doz aşımının, dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir. Bu durum hepatomegali, karaciğer hassasiyeti, sarılık, akut karaciğer yetmezliği ve nekrozu içerebilir. Glukoz metabolizmasında anormallikler ve metabolik asidoz olabilir. Kan bilirübini, hepatik enzimler, INR, protrombin zamanı, kan fosfat ve kan laktat değerlerinde artış olabilir. Ağır zehirlenmeler karaciğer yetmezliği, ensefalopati, hemoraji, hipoglisemi, serebral ödem ve ölüme kadar ilerleyebilir. Kasık ağrısı, hematüri ve proteinüri ile belirgin, akut tübüler nekrozla birlikte akut böbrek yetmezliği, karaciğer hasarı olmaksızın gelişebilir. Kardiyak aritmiler ve pankreatit raporlanmıştır.

Tedavi:

Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için doz aşımı semptomları mevcut olmasa bile parasetamol aşırı dozu hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekebilir.

Eğer doz aşımı 1 saat içinde olmuşsa aktif kömür ile tedavinin düşünülmesi gerekir. Oral alımı takiben 4. saatte veya daha sonra plazma parasetamol konsantrasyonunun ölçülmesi gerekir (daha önceki konsantrasyonlar güvenilir değildir).

Parasetamolün oral alımından sonraki 24 saate kadar N-asetilsistein ile tedavi kullanılabilir; bununla birlikte maksimum koruyucu etki, oral alımı izleyen 8. saate kadar elde edilir. Antidotun etkililiği bu süre sonrasında dik bir düşüş gösterir. İhtiyaç halinde hastaya, yaygın olarak kullanılan dozaj planı doğrultusunda intravenöz N-asetilsistein verilmesi gerekir. Eğer kusma sorunu yoksa hastane dışındaki uzak bölgelerde oral metionin uygun bir alternatif olabilir. Oral alımdan sonraki

24 saatin ötesinde ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu ile başvuran hastaların kontrolü konusunda NPIS ile görüşülmelidir.

İbuprofen doz aşımı:

Semptomları mide bulantısı, karın ağrısı ve kusma, baş dönmesi, konvülziyon ve nadiren bilinç kaybı şeklindedir. İbuprofen ile doz aşımının ortaya çıkabilecek klinik özellikleri merkezi sinir sistemi ve solunum sistemi depresyonudur. Ciddi zehirlenmelerde, metabolik asidoz meydana gelebilir. Kulak çınlaması, baş ağrısı ve gastrointestinal kanama da mümkündür. Daha ciddi zehirlenmelerde merkezi sinir sisteminde uyuşukluk, bazen uyarılma ve oryantasyon bozukluğu veya koma olarak kendini gösteren toksisite görülür. Bazen hastalarda konvülsiyon gelişir. Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz meydana gelebilir ve muhtemelen dolaşımdaki pıhtılaşma faktörlerinin etkilerine müdahale nedeniyle protrombin zamanı / INR uzayabilir. Bir dehidratasyon olayı varsa akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı meydana gelebilir. Astım hastalarında astım alevlenmesi mümkündür.

Tedavi:

Tedavi yönetimi semptomatik ve destekleyici olmalı ve solunum yolunun açık tutulmasının sağlanmasını ve kardiyak ve yaşamsal bulguların izlenmesini içermelidir. Eğer hasta potansiyel olarak toksik bir miktar aldıktan sonra 1 saat içinde başvurursa, oral yoldan aktif kömür verilmelidir. Eğer sık ve uzun süreli olurlarsa, konvülziyonlar intravenöz diyazepam veya lorazepam ile tedavi edilmelidir. Astım için bronkodilatör verilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kas-iskelet sistemi, antiinflamatuvar ve antiromatikler, steroid olmayan, propiyonik ilaç türevleri. İbuprofen kombinasyonları.

ATC kodu: M01AE51

Etki mekanizması:

İbuprofen ve parasetamolün farmakolojik etkileri, etki bölgeleri ve mekanizmaları açısından değişiklik gösterir. Bu tamamlayıcı etki mekanizmaları sinerjistik ve bu da tek başına verilen etkin maddelere göre daha fazla antinosisepsiyon ve antipirezis ile sonuçlanır.

İbuprofen, prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile yaygın hayvan deneysel inflamasyon modellerinde etkililiği gösterilmiş bir NSAİİ'dir. Prostaglandinler, nosiseptif duyu siniri terminallerini bradikinin gibi mediatörlere karşı duyarlı hale getirir. Bu nedenle ibuprofen, nosiseptif sinir terminallerinin duyarlılığında azalma ile sikloksijenaz-2 (COX-2) izoenziminin periferik inhibisyonu yoluyla analjezik etki gösterir. İbuprofenin ayrıca inflamasyonlu bölgelere indüklenmiş lökosit migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. İbuprofen, kısmen COX inhibisyonu nedeniyle omurilikte belirgin bir etkiye sahiptir. İbuprofenin antipiretik etkileri, hipotalamusta prostaglandinlerin merkezi inhibisyonu ile sağlanmaktadır. İbuprofen platelet agregasyonunu tersine çevrilebilir şekilde inhibe etmektedir. İnsanlarda ibuprofen inflamatuvar ağrıyı, şişkinlikleri ve ateşi azaltmaktadır.

Deneysel veriler; eş zamanlı uygulandıklarında, ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini rekabetçi bir şekilde inhibe edebildiğini öne sürmektedir. Bazı farmakodinamik çalışmalar; çabuk salım asetilsalisilik asit dozlamasından (81 mg) 8 saat önce veya dozlamadan sonraki 30 dakika içerisinde uygulanan ibuprofen 400 mg'ın tekli dozunun

asetilsalisilik asidin tromboksan oluşumu üzerindeki etkilerini azalttığını ve platelet agregasyonunun meydana geldiğini göstermektedir. Bu verilerin klinik duruma uyarlanmasına ilişkin belirsizlikler olmasına rağmen; devamlı, uzun dönem ibuprofen kullanımının düşük-doz asetilsalisilik asidin kardioprotektif etkisini azaltabilme olasılığı göz ardı edilemez. Ara sıra ibuprofen kullanımı için klinik olarak anlamlı bir etkinin olmadığı düşünülmektedir (bkz. bölüm 4.5.).

Parasetamolün kesin etki mekanizması, halen tam olarak tanımlanmamıştır. Ancak merkezi antinositif etki hipotezini desteklemek için oldukça çok kanıt mevcuttur. Çeşitli biyokimyasal çalışmalar, merkezi COX-2 aktivitesinin inhibisyonuna işaret etmektedir. Parasetamol ayrıca omurilikte nositif sinyal iletimini inhibe eden, azalan 5-hidroksitriptamin (serotonin) yollarının aktivitesini uyarabilir. Kanıtlar parasetamolün periferik COX-1 ve 2 izoenzimlerinin çok zayıf inhibitörü olduğunu göstermiştir.

İbuprofen ve parasetamolün klinik etkililiği, baş ağrısı, diş ağrısı ve dismenore ile ilişkili ağrıda ve ateşte gösterilmiştir. Ayrıca etkililik soğuk algınlığı ve influenza ile ilişkili ağrı ve ateşi olan hastalarda ve boğaz ağrısı, kas ağrısı veya yumuşak doku zedelenmesi ve bel ağrısı gibi ağrı modellerinde gösterilmiştir.

Bu ürün özellikle tek başına ibuprofen 400 mg veya parasetamol 1000 mg'dan daha fazla ağrı giderimi veya ibuprofenden daha hızlı ağrı giderimine uygundur.

2 tablet klinik verilerinin özeti

Postoperatif diş ağrısının akut ağrı modelinin kullanıldığı kombinasyon ile randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Söz konusu çalışmalarda aşağıdakiler gösterilmiştir:

- Bu ürün, klinik olarak ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde parasetamol 1000 mg ($p < 0.0001$) ve ibuprofen 400 mg'dan ($p < 0.05$) daha etkili ağrı giderimi sağlamaktadır.
 - Bu ürün, medyan olarak 18.3 dakikada 'doğrulanmış fark edilebilir ağrı gideriminin' sağlandığı hızlı bir etki mekanizmasına sahiptir. Etkinin başlangıcı, ibuprofen 400 mg'dan anlamlı şekilde daha hızlı olmuştur (23.8 dakika, $p = 0.0015$). Bu ürün için 'anlamlı ağrı giderimi', ibuprofen 400 mg için istatistiksel olarak daha hızlı (70.5 dakika, $p < 0.0001$) olan, medyan olarak 44.6 dakikada elde edilmiştir.
 - Analjezi süresi, parasetamol 500 mg (4 saat) veya 1000 mg'a (5 saat) kıyasla bu ürün için anlamlı derecede daha uzun (9.1 saat) olmuştur.
 - Çalışma konusu ilacın gönüllüler tarafından yapılan genel değerlendirmesinde, %93.2'nin ürünü ağrı giderimi sağlamasında 'iyi', 'çok iyi' veya 'mükemmel' olarak değerlendirdiği yüksek memnuniyet düzeyleri gösterilmiştir. Sabit kombinasyonlu ürün, parasetamol 1000 mg'a göre anlamlı derecede daha iyi performans göstermiştir ($p < 0.0001$).
- Kronik diz ağrısının tedavisinde ürün ile randomize, çift kör, kontrollü klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Söz konusu çalışmada aşağıdakiler gösterilmiştir:
- Ürün kısa dönem tedavi ($p < 0.01$) ve uzun dönem tedavide ($p < 0.01$) parasetamol 1000 mg'a göre daha etkili ağrı giderimi sağlamaktadır.
 - Ürünün gönüllüler tarafından yapılan genel değerlendirmesinde, %60.2'nin ürünü diz ağrısı için uzun dönem tedavi olarak 'iyi' veya 'mükemmel' olarak değerlendirdiği yüksek memnuniyet düzeyleri gösterilmiştir. Ürün, parasetamol 1000 mg'a göre anlamlı derecede daha iyi performans göstermiştir ($p < 0.001$).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İbuprofen gastrointestinal sistemden iyi emilir ve plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlanır. Parasetamol gastrointestinal sistemden kolayca emilir.

Dağılım:

İbuprofen sinovyal sıvıya difüze olur. Bu ürünlerdeki plazma ibuprofen seviyeleri, aç karnına alındıktan sonra 1-2 saat içinde elde edilen pik plazma konsantrasyonları ile 5 dakikadan itibaren tespit edilir. Bu ürün yemeklerle birlikte alındığında pik ibuprofen plazma seviyeleri daha düşük çıkmıştır ve medyan 25 dakika gecikmiştir, ancak genel olarak emilim miktarı eşdeğer olmuştur.

Parasetamolün plazma protein bağlanması, doza bağımlı olmasına rağmen, terapötik konsantrasyonlarda ihmal edilebilir düzeydedir. Bu üründen elde edilen plazma parasetamol seviyeleri, aç karnına alımdan 0.5-0.67 saat sonra oluşan pik plazma konsantrasyonları ile 5 dakikadan itibaren tespit edilir. Bu ürün yemeklerle birlikte alındığında pik parasetamol plazma seviyeleri daha düşük çıkmıştır ve medyan 55 dakika gecikmiştir, ancak genel olarak emilim miktarı eşdeğer olmuştur.

Sınırlı çalışmalarda, ibuprofen anne sütünde çok düşük konsantrasyonlarda görülmektedir.

Biyotransformasyon:

İbuprofen, ihmal edilebilir miktarda değişmemiş ibuprofen ile birlikte ya olduğu gibi ya da büyük konjugatlarla karaciğerde böbrekler yoluyla birincil atılım ile iki ana metabolite metabolize edilir. Böbrekten atılımı hem hızlı hem de tamdır.

Parasetamol karaciğerde metabolize edilir ve idrarla başlıca glukuronid ve sülfat konjugatları olarak, yaklaşık %10'u glutatyon konjugatları olarak atılır. %5'ten azı değişmemiş parasetamol olarak atılır.

Eliminasyon:

İbuprofen, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir.

Parasetamol, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 saattir.

Yaşlılarda ibuprofen farmakokinetik profilinde önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

Genellikle karaciğerde karışık işlevli oksidazlar tarafından çok küçük miktarlarda üretilen ve karaciğer glutatyonu ile konjugasyon yoluyla detoksifiye edilen minör bir hidroksillenmiş metabolit, parasetamol doz aşımını takiben birikebilir ve karaciğer hasarına neden olabilir.

Yaşlılarda parasetamol farmakokinetik profilinde önemli farklılıklar gözlemlenmemiştir.

Bu üründe alınan ibuprofen ve parasetamolün biyoyararlanımı ve farmakokinetik profilleri, tek doz veya tekrar doz olarak kombinasyon halinde alındığında değişmez.

Bu ürün, aynı anda hem ibuprofen hem de parasetamol salımı yapan bir teknoloji kullanılarak formüle edilmiştir ve böylece aktif bileşenlerle bir kombinasyon etkisi sağlar.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İbuprofen ve parasetamolün toksikolojik güvenlilik profili, hayvan deneylerinde ve insanlarda kapsamlı klinik deneyimlerden elde edilmiştir. Üreme ve gelişim üzerine toksisitenin değerlendirilmesi için, güncel onaylı standartlar kullanılarak yapılan, bilinen çalışma mevcut değildir. Bu Kısa Ürün Bilgisi'nde sunulmakta olan verilere ilave olarak ilişkili herhangi bir yeni prelinik veri mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet

Mısır nişatası

Prejelatinize mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Magnezyum stearat

Film kaplama: Opadry beyaz IY-LS-58900

HPMC 2910/Hipromelloz (E 464)

Laktoz monohidrat

Titanyum dioksit (E 171)

Polietilen glikol

Sodyum sitrat dihidrat (E 331)

Talk

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

8, 10, 16, 20, 24, 30 ve 32 film kaplı tabletlik PVC film/Al folyo blisterlerde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

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 Atıklar Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Angelini İlaç San. ve Tic. A.Ş., Beşiktaş/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/444

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.08.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ