

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DORİFEN 400 mg/100 ml I.V. infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 100 ml çözelti 400 mg ibuprofen içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....650 mg/100 ml

Sodyum hidroksit.....y.m (pH ayarı için)

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için çözelti içeren flakon

Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DORİFEN, ağrının ya da hiperterminin tedavisi için intravenöz yolun klinik olarak gerekli görüldüğü acil durumlarda ve/veya diğer uygulama yollarının mümkün olmadığı durumlarda (özellikle cerrahi girişimlerden sonra, orta şiddette ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisinde) endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Mümkün olan en kısa sürede hastalar oral tedaviye geçmelidir.

DORİFEN sadece kısa süreli akut tedavi için endikedir ve 3 günden fazla kullanılmamalıdır.

Böbrekte olumsuz etkilerini en aza indirmek için, hastada yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

Yetişkinler

400 mg ibuprofenin, her 6 ila 8 saatte bir defa uygulanması önerilir.

Maksimum günlük doz 1200 mg'yi aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

İntravenöz infüzyon olarak uygulanır. Sadece hastanelerde kullanım içindir.

Çözelti intravenöz infüzyon olarak en az 30 dakikalık sürede uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu azaltılmalı, DORİFEN semptomları kontrol etmek için gerekli olan en kısa sürede uygulanmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir. DORİFEN ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Farmakokinetik profilde farklılıklar gözlenmemiş olmasına rağmen, bu popülasyonda non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİİ) kullanımında dikkatli olunmalıdır. Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu azaltılmalı, DORİFEN gerekli olan en kısa sürede uygulanmalı ve hasta dikkatlice izlenmelidirler. DORİFEN ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

İbuprofen kullanımı çocuklar ve adolesanlarda incelenmemiş olup, bu popülasyonda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. DORİFEN çocuklar ve adolesanlarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar böbrek, karaciğer ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma olasılığı daha yüksek olduğundan genelde yan etkilere daha yatkındır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Bu nedenle tüm NSAİİ'ler gibi, DORİFEN ile tedavide, eşzamanlı başka ilaçlar kullanılırken gerekli önlemler alınmalıdır. Özellikle, bu popülasyonun semptomlarını kontrol etmek için gereken en kısa sürede en düşük dozun verilmesi önerilir. Tedavi düzenli aralıklarla gözden

geçirilmeli ve hasta tedaviden fayda görmüyorsa veya hasta ilacı tolere edilemiyorsa tedavi kesilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etken maddeye, diğer NSAİİ'lere veya Bölüm 6.1'de verilen herhangi bir maddeye karşı duyarlılık,
- Asetilsalisilik asit (ASA) veya diğer NSAİİ'lerin alınması ile ilişkili bronkospazm, astım, rinit, anjiyoödem veya ürtiker öyküsü olan,
- Trombositopeni gibi artmış aktif kanama eğilimi gibi durumlar,
- Aktif veya tekrarlayan peptik ülser / kanama (iki veya daha fazla kanıtlanmış ülserasyon veya kanama),
- Koroner arter by-pass graft cerrahisi perioperatif ağrı tedavisinde,
- Önceki NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü,
- Serebrovasküler veya diğer aktif kanama,
- Ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliği,
- Şiddetli kalp yetmezliği (NYHA Sınıf IV),
- Ciddi dehidratasyon (kusma, diyare veya yetersiz sıvı alınması nedeniyle),
- Hamileliğin son trimesterinde (Bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler risk:

- NSAİİ'lar ölümcül olabilecek kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

- DORİFEN koroner arter by-pass graft cerrahisi perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) risk:

- NSAİİ'lar 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.

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

İbuprofen dahil NSAİİ'lar; mide, ince bağırsak veya kalın bağırsak inflamasyonu, kanaması, ülserasyonu ve perforasyonu gibi ölümcül olabilen ciddi gastrointestinal advers olaylara yol açabilirler. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ'lar ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da herhangi bir semptom vermeksizin ortaya çıkabilir. NSAİİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki gelişen beş hastadan sadece biri semptomatiktir. NSAİİ'ların neden olduğu üst gastrointestinal ülser, büyük kanama ya da perforasyon, 3-6 ay süreyle tedavi gören hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl süreyle tedavi gören hastaların ise %2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Daha uzun süreli kullanımda bu eğilim devam ederken, tedavi süresince herhangi bir zamanda ciddi gastrointestinal advers olay gelişme olasılığı artar. Ancak kısa süreli tedavi bile risksiz değildir.

Önceden ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalara ibuprofen dahil NSAİİ'lar önerilirken çok dikkatli olunmalıdır. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama hikayesi olan NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama görülme riski, bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hastalara göre 10 kattan daha fazladır. NSAİİ'lar ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal kanama riskini arttıran diğer faktörler; beraberinde oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, daha uzun süreli NSAİİ tedavisi, sigara içimi, alkol kullanımı, ileri yaş, genel sağlık durumunun zayıf olmasıdır. Ani ölümcül gastrointestinal olaylar en çok yaşlı veya bakıma ihtiyaç duyan hastalarda görüldüğünden, bu hasta popülasyonunun tedavisinde özellikle dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda olası bir gastrointestinal advers olay riskini en aza indirmek için, en düşük etkin doz olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Hastalar ve doktorlar NSAİİ tedavisi boyunca, gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalı ve herhangi bir gastrointestinal advers olay şüphesi durumunda derhal değerlendirme ve tedaviyi başlatmalıdırlar. Ciddi gastrointestinal advers olay olasılığı ortadan kalkana kadar, NSAİİ tedavisinin sonlandırılması da alınacak tedbirler arasındadır. Yüksek riskli hastalarda NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Asetil salisilik asit ve diğer NSAİİ'ların birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal advers olay riskini artırmaktadır. Gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar, özelliklede yaşlı olan

hastalar, tedavinin başlangıç dönemlerinde, olağandışı herhangi bir abdominal semptomu (özellikle gastrointestinal kanama) bildirmelidir.

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

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

Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler:

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü ya da inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bütünüyle ele alındığında epidemiyolojik çalışmalar, düşük doz ibuprofenin (örn. <1200 mg/gün), miyokard enfarktüsü riskinde artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmemektedir.

Kontrol altına alınmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği (NYHA II-III), mevcut iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serobrovasküler hastalığı olan hastalar, sadece dikkatli bir değerlendirme sonrasında ve yüksek dozlardan (2400 mg/gün) kaçınarak ibuprofen ile tedavi edilmelidirler.

Özellikle yüksek dozlarda ibuprofen (2400 mg/gün) kullanımı gerektiğinde, kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri olan (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara) hastalarda uzun süreli bir tedavi başlatılmadan önce de dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

Hipertansiyon:

İbuprofen dahil NSAİİ'lar, yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilirler. Her iki durumda da kardiyovasküler olayların oluşma sıklığının artmasına katkıda bulunabilir. İbuprofen dahil NSAİİ'lar hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı yakından takip edilmelidir.

NSAİİ alımına bağlı olarak ADE inhibitörleri, tiyazid ya da kıvrım diüretikleri alan hastalarda, bu tedavilere yetersiz yanıt gelişebilir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. DORİFEN sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Ciddi deri reaksiyonları:

İbuprofen dahil NSAİİ'lar, eksofoliyatif dermatit, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ölümcül olabilen ciddi deri reaksiyonlarına neden olabilir. Bu ciddi etkiler herhangi bir uyarıcı semptom olmaksızın ortaya çıkabilir. Hastalar deri üzerinde ciddi belirtilerin işaret ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli, deri döküntüsü veya başka bir aşırı duyarlılık belirtisi görüldüğü anda, DORİFEN tedavisi sonlandırılmalıdır.

Karaciğer üzerindeki etkiler:

İbuprofen dahil NSAİİ'ları kullanan hastaların % 15'inde, bir veya daha fazla karaciğer testinde sınırdan yükselmeler görülebilir. Bu laboratuvar anormallikleri, devam eden tedavi ile ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya geçici olabilir. Hastalarda NSAİİ'larla yapılan klinik çalışmaların yaklaşık % 1'inde, kayda değer ALT, AST yükselmeleri (normal üst değerlerin yaklaşık 3 veya daha fazla katı) rapor edilmiştir. Ek olarak sarılık, fulminant hepatit, karaciğer nekrozu, karaciğer yetmezlik gibi, bazıları ölümlü sonuçlanan nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir. İbuprofen tedavisindeyken, hastada karaciğer fonksiyonunun bozulduğuna dair belirti ve/veya semptomlar oluşmuşsa veya karaciğer testleri anormalse, daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Eğer karaciğer hastalığı gelişimi ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar veya sistemik belirtiler (eozinofili, deri döküntüsü vb.) ortaya çıkarsa, ibuprofen tedavisi kesilmelidir.

Böbrekler üzerindeki etkiler:

Dehidrate olmuş hastalarda DORİFEN ile tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır. NSAİİ'ların uzun süre kullanımı papiller nekroz ve diğer böbrek hasarları ile sonuçlanmaktadır. Böbrek toksisitesi, böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin telafi edici etkinliği olan hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ uygulaması prostaglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya ve ikincil olarak böbrek6 yetmezliğini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böbrek fonksiyonları bozukluğu, kalp yetmezliği ve karaciğer bozukluğu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlar ve yaşlılarda, bu reaksiyonun gelişme riski daha fazladır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi ile genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

İleri böbrek yetmezliği:

Kontrollü klinik çalışmalardan ibuprofenin ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Dolayısı ile ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda DORİFEN kullanılması önerilmez. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda DORİFEN ile tedavi gerekmeğe, hastanın böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Anafilaktoid Reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'lar gibi, daha önce ibuprofen kullanımı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. Asetilsalisilik asit triadı olan hastalarda DORİFEN kontrendikedir. Bu belirti kompleksi tipik olarak, daha önce nazal polipli veya polipsiz rinit geçirmiş astım hastalarında veya asetilsalisilik asit veya diğer NSAİİ'ların alımı sonrası ciddi potansiyel olarak ölümcül bronkospazm gösteren hastalarda oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.3).

Solunum bozuklukları:

Bu ürün, bronşiyal astım, kronik rinit veya alerjik rahatsızlığı olan hastalara uygulanıyorsa, bu hastalarda bronkospazm, ürtiker veya anjiyoödem oluşturduğu bildirildiğinden, dikkatli olunmalıdır.

Hematolojik etkiler:

DORİFEN geçici olarak kan-platelet fonksiyonunu bozarak (trombosit agregasyonunun inhibisyonu) kanama zamanını ve kanama riskini artırabilir. İbuprofen, trombosit agregasyonunu inhibe etmek için ASA alan hastalarda özel dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Pıhtılaşma bozukluğu olan veya cerrahi işlem uygulanan hastalar izlenmelidir. Büyük tıbbi ameliyattan hemen sonra hastalar için özel dikkat gerekmektedir.

Uzun süren ibuprofen uygulaması sırasında, hastalara ait karaciğer biyokimyasal parametreleri ile böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak kontrol edilmesi ve hastaların kan sayımlarının yapılması gerekmektedir.

DORİFEN, konjenital porfiri metabolizması (örn. akut intermitent porfiri) hastalarında ancak fayda / riskin sıkı değerlendirilmesinden sonra kullanılmalıdır.

Eşzamanlı alkol kullanımı sırasında, aktif madde ile ilgili istenmeyen etkiler, özellikle gastrointestinal sistem veya merkezi sinir sistemini ilgilendiren istenmeyen etkiler artabilir.

Daha fazla kötüleşmesi muhtemel belirli koşullara sahip hastalarda dikkatli olunmalıdır:

- Başka maddelere karşı da alerjisi olan hastalarda, DORİFEN'in kullanımında bu hastalar için artmış aşırı duyarlılık riski bulunmaktadır.

- Bahar nezlesi, burun polipleri veya kronik obstrüktif solunum bozuklukları bulunan hastalarda, alerjik reaksiyon oluşma olasılığı daha yüksektir. Bu reaksiyonlar astım atakları (analjezik astımı olarak adlandırılır), Quincke ödemi veya ürtiker şeklinde seyredebilir.

Aseptik menenjit:

Sistemik lupus eritematosus (SLE) hastalarında ibuprofen kullanımı ile bazı aseptik menenjit vakaları bildirilmiştir. SLE'li hastalarda ve SLE'ye bağlı bağ dokusu hastalıklarında aseptik menenjit görülme olasılığı daha yüksek olsa da, kronik hastalığı olmayan bazı hastalarda da bu durum bildirilmiştir. Bu nedenle, bu tedaviyi uygularken bu durum dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Oftalmolojik etkiler:

Oral ibuprofen ile bulanık veya azalmış görme, kısmi görme kaybı ve renk görmede değişiklikler bildirilmiştir. Hastada bu tür şikayetler geliştiğinde ibuprofen tedavisine son verilir ve merkezi görsel alanlar ve renk görme testlerini de içeren oftalmolojik muayene için göz hekimine yönlendirilir.

Diğerleri:

Ağrı kesicilerin uzun süre kullanımı baş ağrısına neden olabilir. Bu şekilde gelişen baş ağrısı için yüksek dozda DORİFEN kullanılmamalıdır.

İstisnai olarak varisella (suçiçeği), ciddi kutanöz ve yumuşak doku enfeksiyonu komplikasyonlarına neden olabilir. Bu enfeksiyonların kötüleşmesinde NSAİİ'lerin katkıda bulunduğu rolü göz ardı edilemez. Bu nedenle, varisella durumunda DORİFEN kullanımından kaçınılması önerilir.

NSAİİ'ler eş zamanlı enfeksiyonların semptomlarını maskeleyebilir.

Biyokimyasal testler ile etkileşim:

- Kanama zamanı (tedavinin kesilmesinden bir gün sonraya kadar uzayabilir)
- Kan glukoz düzeyi (düşebilir)
- Kreatinin klirensi (düşebilir)
- Hematokrit veya hemoglobin (düşebilir)
- Üre azotu ve serum kreatinin ve potasyum düzeyleri (yükselebilir)

- Karaciğer fonksiyon testleri: Transaminaz değerlerinde yükselme görülebilir.

Bu tıbbi ürün her 100 ml'sinde 11 mmol (ya da 255 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

COX-2 inhibitörleri ve salisilatlar dahil diğer NSAİİ'ler:

Sinerjistik etkilerin bir sonucu olarak, iki veya daha fazla NSAİİ'nin eşzamanlı uygulanması gastrointestinal ülser ve kanama riskini artırabilmektedir. Bu nedenle DORİFEN'in diğer NSAİİ'lerle birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit ve ibuprofenin birlikte uygulanması, artan advers etki potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir.

Deneysel veriler, eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler bulunmasına rağmen, ibuprofenin uzun süreli ve sürekli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Arasına kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

Lityum:

İbuprofenin lityum preparatları ile birlikte uygulanması, lityumun serum seviyesini artırabilir. NSAİİ'ler ve lityum birlikte kullanıldıklarında hastalar lityum toksisitesi belirtileri hususunda izlenmelidir. Serum lityum seviyesinin ayarlanması gereklidir.

Kardiyak glikozitleri (digoksin):

NSAİİ'ler digoksinin glomerüler filtrasyon hızını azaltır ve plazma kalp glikozid seviyelerini artırır. Kalp glikozitleri ile tedavi edilen hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Fenitoin:

İbuprofen ile eş zamanlı uygulanan fenitoinin plazma düzeyleri artabilir ve bu nedenle toksisite riski artabilir.

Antihipertansifler (Diüretikler, ACE inhibitörleri, beta reseptör bloker ilaçları ve anjiyotensin-II antagonistleri):

Diüretikler ve ACE inhibitörleri, NSAİİ'lerin nefrotoksitesini artırabilir. NSAİİ'ler, diüretiklerin ve ACE inhibitörleri ve beta blokerler dahil diğer antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilir. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda (örn. dehidrate hastalar veya böbrek fonksiyonlarında azalma olan yaşlı hastalar), ACE inhibitörü ve anjiyotensin-II reseptör antagonistlerinin siklooksijenaz enzimini inhibe edici bir tıbbi ürünle birlikte kullanılması, böbrek fonksiyonlarının daha da bozulmasına ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bu genellikle geri dönüşümlüdür. Bu tür kombinasyonlar, özellikle yaşlı hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar yeterli sıvı almaları konusunda uyarılmalı ve eşzamanlı tedavinin başlamasından hemen sonra renal parametreler periyodik olarak izlenmelidir.

İbuprofen ve ACE inhibitörlerinin eşzamanlı uygulanması hiperkalemiye neden olabilir.

Potasyum tutucu diüretikler:

Eşzamanlı kullanılması hiperkalemiye neden olabilir (serum potasyumun takibi önerilir).

Kaptopril

Araştırmalar, ibuprofenin kaptoprilin sodyum atılımı üzerindeki etkisini azalttığını belirtmektedir.

Kortikosteroidler:

NSAİİ'ler ile kullanıldığında kanama ve gastrointestinal ülserasyon riski artar. Hastalığın şiddetlenmesi veya böbrek yetmezliğinden kaçınmak için, uzayan kortikosteroid tedavisindeki hastalar, tedavi programlarına ibuprofen eklendiğinde, kortikosteroid tedavilerini aniden kesmek yerine yavaşça azaltmalıdırlar.

Anti-platelet ajanlar (örn. Klopidoğrel ve tiklopidin) ve selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI'ler):

Gastrointestinal kanama riskini arttırırlar (Bkz. Bölüm 4.4). NSAİİ'ler trombosit fonksiyonunun inhibisyonunda ilave etki riski nedeniyle tiklopidin ile kombine olarak uygulanmamalıdır.

Metotreksat:

NSAİİ'ler metotreksatın tübüler salınımını inhibe eder ve bazı metabolik etkileşimler oluşabilir. Bu durum, metotreksatın klirensinin azalmasına neden olur. İbuprofenin metotreksat verilmeden önce veya sonra 24 saat içinde verilmesi, metotreksat plazma konsantrasyonunda ve toksik etkide artışa neden olabilir. Bu nedenle, NSAİİ'lerin ve yüksek dozlarda metotreksatın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca, özellikle renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda, düşük dozda metotreksat ile etkileşim olasılığı riski göz önüne alınmalıdır. Kombine tedavide böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Siklosporin:

Siklosporin ile böbrek hasarı riski, bazı NSAİİ ilaçların birlikte verilmesiyle artar. Bu etki siklosporin ve ibuprofen kombinasyonu için de göz ardı edilemez.

Anti-koagülanlar:

NSAİİ'ler varfarin gibi antikoagülanların etkisini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Eş zamanlı tedavide pıhtılaşma durumunun izlenmesi önerilir.

Sülfonilüreler:

NSAİİ'ler sülfonilürelerin hipoglisemik etkisini artırabilir. Eş zamanlı tedavi durumunda kan glukoz seviyelerinin izlenmesi önerilir.

Takrolimus:

NSAİİ'ler takrolimus ile beraber verildiğinde nefrotoksisite riskinde olası bir artış beklenebilir. Prostatiklinin böbrekteki azalan sentezinden dolayı, NSAİİ'ler ve takrolimusun eş zamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın şekilde izlenmelidir.

Zidovudin:

Zidovudin ve ibuprofen ile eşzamanlı tedavi alan HIV pozitif hemofili hastalarında eklem içi kanama ve hematoma riskinin arttığına dair kanıtlar vardır. Zidovudin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı sırasında hematoksisite riski artabilir. Birlikte kullanmaya başladıktan 1-2 hafta sonra kan sayımı yapılması önerilir.

Probenesid ve sülfınpirazon:

Probenesid veya sülfınpirazol içeren tıbbi ürünler, ibuprofen atılımını geciktirebilir.

Kinolon antibiyotikler:

Hayvan verileri, NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikleri ile ilişkili konvülsiyon riskini artırabildiğini göstermektedir. NSAİİ ve kinolon alan hastalarda konvülsiyon gelişme riski yüksek olabilir.

CYP2C9 inhibitörleri:

İbuprofenin CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması CYP2C9 substratı olan ibuprofene maruziyeti artırabilir. Vorikonazol ve flukonazol (CYP2C9 inhibitörleri) ile yapılan bir çalışmada, yaklaşık % 80-100 oranında artmış S (+) ibuprofen maruziyeti gösterilmiştir. Özellikle yüksek doz ibuprofen, vorikonazol veya flukonazol (potent CYP2C9 inhibitörleri) ile eşzamanlı olarak uygulandığında, ibuprofen dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Mifepriston:

Eğer NSAİİ'ler mifepriston uygulamasından sonraki 8-12 gün içinde kullanılıyorsa, mifepristonun etkisini azaltabilir.

Alkol:

Kronik alkol tüketen bireylerde (14-20 içecek / hafta veya daha fazla) ibuprofen kullanımı, kanama da dahil olmak üzere, önemli GI yan etkileri riski nedeniyle önlenmelidir.

Aminoglikozidler:

NSAİİ'ler aminoglikozit antibiyotiklerin atılımını düşürebilir ve onların toksisitelerini artırabilir.

Bitkisel ilaçlar:

NSAİİ'ler ile birlikte ginkgo biloba kullanıldığında kanama riski artabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C (3.trimesterde D olarak belirlenmiştir)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kalmayı düşünen kadınlarda veya gebeliğinin birinci veya ikinci trimesterinde olan kadınlarda ibuprofen kullanılması durumunda, uygulanacak dozun mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması gerekmektedir.

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken döneminde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük ve kardiyak malformasyon gastroşizis riskinde bir artış 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 (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesin olarak gerekli olmadıkça ibuprofen verilmemelidir. DORİFEN, gebe kalmaya çalışan veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde bulunan bir kadına uygulanması gerekirse, doz mümkün olduğu kadar azaltılmalı ve ilacın uygulama süresi 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.

Gebeliğin sonunda anne ve yenidoğanı aşağıdakilere maruz bırakabilir:

- Kanama süresinin uzaması, çok düşük dozlarda dahi oluşabilecek bir anti agregasyon etki;
- Doğumun gecikmesine ve uzun sürmesine neden olan uterus kontraksiyonlarının inhibisyonu.

Sonuç olarak, DORİFEN gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4,3).

Laktasyon dönemi

İbuprofen ve metabolitleri düşük konsantrasyonlarda anne sütüne geçebilir.

Bugüne kadar bebeğe zararlı etkisi bilinmemektedir, bu nedenle kısa vadede, düşük dozda kullanılacaksa emzirmenin kesilmesi genellikle gerekli olmayabilir, ancak günde 1200 mg'den daha fazla dozda ve uzun süreli kullanımda yenidoğanda prostaglandin sentezini inhibe edeceğinden emzirmenin kesilmesi önerilir

Üreme yeteneği/fertilite

İbuprofenin, siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ederek yumurtlama üzerindeki etkisi ile kadın doğurganlığının bozulmasına neden olduğu ile ilgili bazı kanıtlar vardır.

Bu durum tedavinin bırakılması ile geriye dönmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DORİFEN'in tek veya kısa süreli kullanımında herhangi bir önlem gerekmez.

Ancak, yorgunluk ve baş dönmesi gibi yan etkilerin ortaya çıkması reaktiviteyi bozabilir ve araç sürme ve/veya makine kullanma kabiliyeti azaltılabilir. Bu özellikle alkolle birlikte kullanıldığında geçerlidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sınıflandırılır: 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).

En sık görülen advers etkiler gastrointestinal etkilerdir. Özellikle yaşlılarda peptik ülser, perforasyon veya Gİ kanama bazen ölümcül olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulamadan sonra mide bulantısı, kusma, ishal, gaz, kabızlık, dispepsi, karın ağrısı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolit alevlenmesi ve Crohn hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4)

bildirilmiştir. Daha seyrek olarak, gastrit görülmüştür. Özellikle gastrointestinal kanama riski doz aralığına ve kullanım süresine bağlıdır.

Çok seyrek olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları (infüzyon yeri reaksiyonları, anafilaktik şok dahil) ve Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), eritema multiforme ve alopesi dahil olmak üzere büllöz reaksiyonlar gibi ciddi kutanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçların kullanımı ile çakışan enfeksiyonla ilişkili inflamasyonların (örn. gelişme nekrotizan fasiitis) alevlenmesi açıklanmıştır. Bu, muhtemelen non-steroid anti-inflamatuar ilaçların etki mekanizması ile ilişkilendirilir.

Fotosensitivite, alerjik vaskülit ve istisnai durumlarda ciddi cilt enfeksiyonları ve yumuşak doku komplikasyonları varisella enfeksiyonu sırasında ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği NSAİİ tedavisi ile bağlantılı olarak bildirilmiştir.

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü ya da inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Enfeksiyonla ilişkili enflamasyonların alevlenmesi (örn. nekrotizan fasiit gelişimi).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Kan oluşumundaki bozukluklar (anemi, agranülositoz, lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni). İlk belirtiler: ateş, boğaz ağrısı, yüzeysel ağız yaraları, influenza benzeri şikâyet, şiddetli halsizlik, burun ve deri kanamaları.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Ciltte döküntü ve kaşıntının yanında astım ataklarının oluşmasıyla (muhtemelen kan basıncında düşüş ile oluşan) aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Çok seyrek: Sistemik lupus eritematöz, aşırı duyarlılık reaksiyonları (yüzde ödem, dilin şişmesi, hava yollarının daralması ile internal larinksin şişmesi, solunum zorluğu, çarpıntı, hipotansiyon ve hayatı tehdit eden şok).

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, huzursuzluk.

Seyrek: Psikotik reaksiyonlar, sinirlilik, konfüzyon veya oryantasyon bozukluğu ve depresyon.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Yorgunluk veya uykusuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi.

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, ajitasyon, sinirlilik veya yorgunluk.

Çok seyrek: Aseptik menenjit (sert boyun, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş veya konfüzyon). Otoimmün bozukluğu olan hastalar (SLE, karışık bağ dokusu hastalığı) yatkın görünmektedir.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu.

Seyrek: Reversibl toksik ambliyopi.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo.

Yaygın olmayan: Tinnitus.

Seyrek: İşitme bozuklukları.

Kardiyak hastalıklar:

Çok seyrek: Çarpıntı, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü.

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Arteriyel hipertansiyon.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Astım, bronkospazm, dispne ve hırıltılı solunum.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Reflü, karın ağrısı, bulantı, kusma, gaz, ishal, kabızlık ve istisnai durumlarda anemiye neden olabilecek hafif gastrointestinal kanama.

Yaygın: Kanama olasılığı bulunan gastrointestinal ülserler ve perforasyon. Ülseratif stomatit, kolitin alevlenmesi ve Crohn hastalığı.

Yaygın olmayan: Gastrit.

Seyrek: Özofagus stenozu, divertiküler hastalığın alevlenmesi, tanımlanmamış hemorajik kolit. Gastrointestinal kanama meydana gelirse anemi ve hematemez.

Çok Seyrek: Özofagus yangısı, bağırsak, diyafram benzeri darlıkların oluşumu.

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Sarılık, karaciğer fonksiyon bozukluğu, karaciğer hasarı, özellikle de uzun süreli tedavide, akut hepatit.

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ciltte döküntü.

Yaygın olmayan: Ürtiker, pruritus, purpura (alerjik purpura dahil), isilik.

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromunu içeren büllöz reaksiyonlar ve toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), eritema multiforme alopesi, fotosensitivite reaksiyonları ve alerjik vaskülit. İstisnai olgularda; ağır cilt enfeksiyonları ve varisella enfeksiyonunda yumuşak doku komplikasyonları (ayrıca bkz. "Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar").

Bilinmiyor: Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Boyun spazmı.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Azalan idrar boşaltımı ve ödem, özellikle arteriyel hipertansiyon veya böbrek hastalarda yetmezlik, nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliğinin eşlik edebileceği interstisyel nefrit.

Seyrek: Böbrek doku hasarı (papiller nekroz), özellikle uzun süreli tedavide kanda serum ürik asit konsantrasyonunda artış.

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Uygulama bölgesinde ağrı ve yanma hissi.

Bilinmeyen: Enjeksiyon yerinde şişme, hematoma veya kanama

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları baş ağrısı, kulak çınlaması baş dönmesi, hafif sersemlik, bilinç kaybı ve ataksi, karın ağrısı ile birlikte bulantı ve kusma, aşırı dozun belirtileri olabilir.

İlaveten gastrointestinal kanama, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları olabilir. Ayrıca hipotansiyon, solunum depresyonu ve siyanoz olabilir.

Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz oluşabilir.

Tedavi:

Tedavi semptomatiktir ve spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda DORİFEN'in kesilmesi ve klinik düzeyine göre yoğun bakım uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiinflatuar ve antiromatizmal ürünler (non-steroid)

ATC kodu: M01AE01

İbuprofen non-steroidal anti-enflatuar bir ilaçtır, konvansiyonel hayvan deneyi enflamasyon modellerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır ve etkisini muhtemelen prostaglandin sentezini inhibe ederek göstermektedir. İnsanlarda, ibuprofen bir ateş düşürücü etkisi vardır, iltihap ile ilişkili ağrı ve şişmeyi azaltır. Ayrıca ibuprofen, ADP ve kollajenin yol açtığı trombosit agregasyonunu reversibl olarak inhibe eder.

Deneyisel veriler, asetilsalisilik asit ile birlikte verildiklerinde, düşük doz asetilsalisilik asitin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini, ibuprofen rekabetçi bir şekilde inhibe edebilir.

Deneyisel veriler, eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bazı farmakodinamik çalışmalarda, hızlı salımlı asetilsalisilik asit dozundan (81 mg) önceki 8 saat içinde veya dozdan sonraki 30 dakika içinde tek doz 400 mg ibuprofen alındığında asetilsalisilik asidin tromboksan veya trombosit agregasyonunun oluşumunda etkisinin azaldığı gözlenmiştir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler bulunmasına rağmen, ibuprofenin uzun süreli ve sürekli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

DORİFEN uygulama yeri nedeniyle (intravenöz), absorpsiyon süreci yoktur.

İnsanlarda ibuprofenin 30 dakikalık bir intravenöz infüzyon ile uygulanmasından sonra, yaklaşık 40 dakika içinde S-enantiyomer (aktif) ve R-enantiyomerinin maksimum konsantrasyonuna (C_{maks}) kanda ulaşılır.

Dağılım:

Birçok NSAİİ gibi ibuprofen; plazma proteinlerine, başta albümine yüksek oranda bağlanır. Tahmini dağılım hacmi 0,11-0,21 L / kg'dır.

Biyotransformasyon:

İbuprofen, karaciğerde metabolize olur ve iki inaktif metabolite dönüşür. İbuprofen, metabolize edilmemiş ibuprofen, inaktif metabolitler ve metabolit konjugatları şeklinde böbrek tarafından atılır.

Oral uygulamadan sonra, ibuprofen midede kısmen emilir, daha sonra tamamı ince bağırsakta emilir. Karaciğer metabolizması (hidroksilasyon ve karboksilasyon) ile oluşan farmakolojik olarak aktif olmayan metabolitler başlıca renal yolla (%90) ve safra ile tamamen elimine edilirler.

Eliminasyon:

İbuprofen atılımında asıl yol böbreklerdir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

İbuprofen'in bir defada (200 ila 800 mg arasında) uygulamasından sonra, uygulanan doz ile elde edilen plazma konsantrasyonu- zaman eğrisi altındaki alan (EAA) doğrusallık gösterir.

Farmakokinetik / farmakodinamik ilişki(ler)

Plazma ibuprofen seviyeleri ile farmakodinamik özellikleri ve genel güvenlik profili arasında bir korelasyon vardır.

İbuprofenin intravenöz ve oral uygulama sonrası farmakokinetiği stereoselektiftir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar için; sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, bağlanmamış (S)-ibuprofen için artış, (S)-ibuprofen için daha yüksek plazma konsantrasyonu –eğri altında kalan alan (EAA) değerleri ve artmış enantiomerik EAA (S / R) oranları bildirilmiştir.

Diyaliz alan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında ibuprofenin ortalama serbest fraksiyonu yaklaşık % 3 iken, sağlıklı gönüllülerde yaklaşık % 1olarak bildirilmiştir. Böbrek fonksiyonlarının ciddi şekilde bozulması ibuprofen metabolitlerinin birikmesine neden olabilir. Bu etkinin önemi bilinmemektedir. Metabolitler hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılabilir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği

Rasemik ibuprofen ile tedavi edilmiş orta derecede karaciğer yetmezliği olan sirozlu hastalarda (Child Pugh skoru 6-10 arası), yarılanma ömrünün ortalama 2 kat uzadığı ve enantiomerik EAA oranı (S / R) sağlıklı kişilere kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Bu da (R) - ibuprofen'in aktif (S)-enantiomerine metabolik inversiyonunda bozulma olduğunu düşündürmektedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan deneylerinde ibuprofenin subkronik ve kronik toksisitesi, esas olarak gastrointestinal sistemdeki lezyonlar ve ülser şeklinde ortaya çıkmıştır. *İn vitro* ve *in vivo* çalışmalar, ibuprofenin mutajenik potansiyeli hakkında klinik olarak ilgili kanıt sağlamamıştır.

Sıçanlardaki ve farelerdeki çalışmalarda, ibuprofenin kanserojen etkileri olduğuna dair hiçbir kanıt bulunamamıştır.

İbuprofen, tavşanlarda ovülasyonun engellenmesine ve farklı hayvan türlerinde (tavşan, sıçan, fare) bozulmuş implantasyona neden olmuştur. Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan deneysel çalışmalar, ibuprofenin plasentayı geçtiğini göstermiştir. Maternotoksik dozların uygulanmasının ardından, sıçanların yavrularındaki malformasyonun insdansında artış (ventriküler septal defektler) meydana gelmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Trometamin

Arginin

Sodyum klorür

Hidroklorik asit/sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından, DORİFEN diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

DORİFEN, 100 mL çözelti içeren, 100 mL kapasiteli 1 adet tip II renksiz cam flakon içerisinde kullanıma sunulmaktadır.

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

DORİFEN tek seferde kullanım içindir, kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Uygulamadan önce görsel olarak üründe, partiküler madde ve berraklık, renk kontrolü yapılmalıdır.

Kullanılmayan tıbbi ürünler veya atıklar yerel koşullara uygun olarak atılmalıdır. 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

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde

No:10B/49 Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2018/291

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.05.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ