KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
BUPROVEF 100 mg/5 ml pediatrik şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her 5 ml'lik ölçek, 100 mg ibuprofen içerir.
Yardımcı maddeler:
Her 5 ml'lik ölçek:

Sukroz	3300 mg
Sorbitol (E420)	500 mg
Sodyum benzoat (E211)	12,5 mg
Gün batımı sarısı (E110)	0,5 mg
Metil hidroksibenzoat (E218)	5 mg
Propil hidroksibenzoat (E216)	2,5 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.
İçerikte bulunan maddeler hakkında uyarılar için, ayrıca Bkz. Bölüm 4.4.

3. FARMASÖTİK FORM
Turuncu renkli, portakal aromalı, şurup şeklinde bir süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
Çocuklar
BUPROVEF Pediatrik Şurup:
- 6 ay ve üzerindeki çocuklarda ateşin düşürülmesi amacıyla kısa süreli olarak,
- 6 ay ve üzerindeki çocuklarda hafif ve orta derecedeki ağrıların giderilmesi amacıyla kısa süreli olarak,
- Juvenil romatoid artrit'in semptom ve bulgularının tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Tedavi, etkili olması beklenen en düşük dozla başlamalıdır, dozlama terapötik yanıta ve istenmeyen etkilere bağlı olarak tekrar ayarlanabilir. Uzun süreli tedavi durumunda, düşük bir idame dozu izlenmelidir.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, etkili en düşük doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Çocuklar (6 ay-12 yaş, >7 kg)
Soğuk algınlığı ile ilişkili akut ağrı ve ateş: İbuprofenin günlük dozu tek bir doz halinde vücut ağırlığı başına 5-7,5 mg ibuprofen/kg veya bölünmüş dozlar halinde vücut ağırlığı başına 20 – 30 mg/kg'dır. Doz hesaplanırken vücut ağırlığı kullanılmalıdır (yaşlar yaklaşık olarak verilmiştir). Bu, şurubun aşağıdaki gibi kullanılmasıyla sağlanabilir:

Kilo	**Yaş**	**Doz**	**Sıklık**
7-10 kg	6 ay – 1 yaş	2,5 ml (50 mg)	Günde 3 defa
10-14,5 kg	1-2 yaş	2,5 ml (50 mg)	Günde 3-4 defa
14,5-25 kg	3-7 yaş	5 ml (100 mg)	Günde 3-4 defa
25-40 kg	8-12 yaş	10 ml (200 mg)	Günde 3-4 defa

Dozlar, günde 4 defaya kadar 6 saatte bir verilmelidir. BUPROVEF 6 aylıktan küçük çocuklara veya 7 kg'dan düşük ağırlığa sahip çocuklara verilmemelidir.

Juvenil romatoid artrit endikasyonunda, bölünmüş dozlar halinde vücut ağırlığı başına 40 mg/kg/gün dozuna kadar kullanılabilir.

Yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklar (>40 kg)
Romatizmal hastalıklar: Günde üç defa 400–700 mg (20–35 mL). Dozlar arasında en az 4-6 saat olmalıdır. Sabah sertliğinin daha hızlı düzelmesi için ilk doz aç karnına verilebilir. Renal yetmezlikte doz azaltılmalıdır. Günlük maksimum doz 2,400 mg'dır.

Hafif ve orta şiddette ağrı: Günde 3-4 defa veya tek bir dozda 200-400 mg (10-20 mL). Dozlar arasında en az 4-6 saat olmalıdır. 400 mg üzerinde kullanılan tek dozların analjezik etkiyi arttırdığı gösterilmemiştir.

Uygulama şekli
Ağız yoluyla alınır. Etkisinin hızlı başlaması için doz aç karnına alınabilir. Mide duyarlılığı olan hastaların ibuprofeni yemekle birlikte alması önerilir.

BUPROVEF alımı ile ağızda veya boğazda geçici bir yanma hissi olabilir. Kullanmadan önce şişenin iyice çalkalandığından emin olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda ibuprofen dozu uygulamasında dikkatli olunmalıdır. Dozajlar bağımsız olarak değerlendirilmelidir. Doz mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalıdır ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ibuprofen dozu uygulamasında dikkatli olunmalıdır. Dozajlar bağımsız olarak değerlendirilmelidir ve mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Pediatrik popülasyon:
7 kg'dan düşük kiloda olan çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:
Bu hasta grubunda NSAİİ kullanımıyla ölümcül olabilecek gastrointestinal (Gİ) kanama ve perforasyon gibi istenmeyen etki sıklığı artmaktadır. Böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği durumlarında doz bireysel ayarlanmalıdır. Eğer yaşlı hastalarda NSAİİ kullanılması gerekiyorsa mümkün olabilecek en küçük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar
BUPROVEF,

- etkin madde ibuprofene ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- aktif mide veya duodenal ülseri olan veya nükseden gastrointestinal ülser/kanama geçmişi (iki veya daha fazla kanıtlanmış ülserasyon veya kanama epizodu) olan hastalarda,
- şiddetli karaciğer yetmezliğinde,
- şiddetli kalp yetmezliğinde (NYHA Sınıf IV),
- şiddetli böbrek yetmezliğinde (glomerular filtrasyon<30 mL/dak),
- kanama eğiliminde artışa sebep olan koşullarda,
- geçmişlerinde önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunan hastalarda,
- gebeliğin 3. trimesterinde (Bkz. Bölüm 4.6) kontrendikedir.

Çapraz reaksiyonlar nedeniyle BUPROVEF, daha önce, aspirin veya diğer NSAİİ'lere karşı astım, rinit, ürtiker gibi alerjik reaksiyonların geliştiği hastalarda kontrendikedir. Bu tür hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaktik benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir **(bkz. UYARILAR - Anafilaktik Reaksiyonlar ve ÖNLEMLER - Önceden Var Olan Astım).**

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk

- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek ciddi KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.
- BRUFEN koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi ortamında perioperatif ağrı tedavisi için kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) riskler

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI advers etkilere risk artışına yol açarlar. Bu advers olaylar kullanım sırasında herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Genel önlemler

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, en düşük etkili doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (Bölüm 4.2 ve aşağıdaki gastrointestinal ve kardiyovasküler risklere bakınız).

Herhangi bir ağrı kesicinin uzun süreli kullanımına bağlı olarak, artan dozlarla tedavi edilmemesi gereken baş ağrısı oluşabilir.

Kortikosteroidlerin yerini alması veya kortikosteroid yetmezliğini tedavi etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören hastalarda, kortikosteroidlerin kesilmesine karar verilirse, tedavileri yavaş yavaş azaltılmalıdır.

BUPROVEF'in ateş ve inflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi enfeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanabilirliğini azaltabilir.

NSAİİ kullanımı ile birlikte aktif madde ile ilişkili ve özellikle gastrointestinal sistem veya merkezi sinir sitemine etki eden istenmeyen etkiler eş zamanlı alkol tüketimi ile artabilir.

Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini baskılayan ilaçların ovülasyonu etkileyerek kadınlarda fertiliteyi bozabildiğine ilişkin bazı kanıtlar mevcuttur. Bu etki tedavi bırakıldıktan sonra geri dönüşlüdür.

Hepatik etkiler

BUPROVEF dahil NSAİİ kullanan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınırda yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anormallikleri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde geçici olabilir. NSAİİ'lerle yapılan klinik

çalışmalarda hastaların yaklaşık % 1'inde ALT veya AST'de kayda değer yükselmeler (normalin üst sınırının yaklaşık üç veya daha fazla katı) bildirilmiştir. Ayrıca, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği de dahil olmak üzere, bazılarının ölümcül sonuçları olan nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren semptom ve/veya bulguları olan veya anormal karaciğer testi meydana gelen bir hasta, BUPROVEF ile tedavi sırasında daha şiddetli bir hepatik reaksiyon gelişimine dair kanıtlar açısından değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse veya sistemik belirtiler (örn., eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa, BUPROVEF kesilmelidir.

Hematolojik etkiler
BUPROVEF dahil NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı tutulması, gizli veya aşikar GİS kan kaybı veya eritropoez üzerinde tam olarak tanımlanmamış bir etki olabilir. BUPROVEF dahil olmak üzere NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu gösterirlerse hemoglobin veya hematokritlerini kontrol ettirmelidir.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bazı hastalarda kanama süresini uzattığı gösterilmiştir. Aspirinin aksine, trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri nicel olarak daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Pıhtılaşma bozukluğu olanlar veya antikoagülan alan hastalar gibi trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz etkilenebilecek olan ve BUPROVEF alan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Önceden mevcut olan astımı olanlarda
Önceden astımı olan hastalarda aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümcül olabilen şiddetli bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar arasında bronkospazm dahil çapraz reaktivite bildirildiğinden, BUPROVEF, aspirin duyarlılığının bu formunun bulunduğu hastalara uygulanmamalı ve önceden astımı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

UYARILAR
Kardiyovasküler etkiler
Kardiyovasküler trombotik olaylar
NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak sıvı retansiyonu ve ödem bildirildiği için hipertansiyon ve/veya hafif ile orta derecede kalp yetmezliği hikayesi olan hastaların uygun şekilde izlenmesi ve kendilerine durumlarına ilişkin önerilerde bulunulması gereklidir.

Klinik çalışmalar, ibuprofen kullanımının, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) tedavide arteriyal trombotik olay (miyokard infarktüsü veya inme) riski artışı ile ilişkili olabileceğini

göstermektedir. Genel olarak epidemiyolojik veriler, düşük doz ibuprofenin (örn. ≤ 1200 mg/gün), arteriyel trombotik olay riskinde artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmemektedir.

Kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği (NYHA II-III), bilinen iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar sadece dikkatli bir değerlendirmeden sonra ibuprofen ile tedavi edilmelidir ve yüksek dozlardan (2400 mg/gün) kaçınılmalıdır. 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.

İbuprofen ile tedavi edilen hastalarda Kounis sendromu vakaları rapor edilmiştir. Kounis sendromu, koroner arterlerin daralmasıyla ilişkili alerjik veya aşırı duyarlı reaksiyona sekonder olarak ortaya çıkan ve potansiyel olarak miyokard enfarktüsüne yol açan kardiyovasküler semptomlar olarak tanımlanmaktadır.

Birçok Cox-2 selektif ve selektif olmayan NSAİİ'lerle süresi 3 yılı bulan klinik çalışmalar, fatal olabilecek ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artış olabileceğini göstermiştir. Cox-2 selektif veya selektif olmayan tüm NSAİİ'lerin benzer riski olabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan ya da kardiyovasküler hastalık risk faktörü olan hastalar daha yüksek risk altında olabilirler. NSAİİ'lerle tedavi gören hastalarda kardiyovasküler advers olay riskini azaltmak için, mümkün olabilecek en düşük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Önceden herhangi bir kardiyovasküler semptom görülmemiş olsa bile, doktor ve hastalar bu tarz advers olayların ortaya çıkmasına karşın alarmda olmalıdır. Hastalar ciddi kardiyovasküler olayların işaretleri ve/veya semptomları ve bu tarz advers olaylar gerçekleştiğinde izlenecek adımlar hakkında bilgilendirilmelidir.
Koroner arter bypass cerrahisi ardından ilk 10-14 gün boyunca ağrı tedavisinde Cox-2 selektif NSAİİ'nin kullanıldığı iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir.

Hipertansiyon:
BUPROVEF dahil NSAİİ'ler hipertansiyon hastalığının başlamasına ya da önceden bulunan hipertansiyon hastalığının kötüleşmesine yol açabilir. Her iki şekilde de kardiyovasküler olayların görülme sıklığının artmasına yol açabilirler. Tiazid ya da loop diüretikleri alan hastalar NSAİİ kullanırken bu tedavilere cevap verme oranları düşebilir. BUPROVEF de dahil NSAİİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı yakından takip edilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:
NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiştir. Sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda BUPROVEF dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal (Gİ) hemoraji, gastrik ülser ve perforasyon:
Doz ve şiddetli gastrointestinal kanama arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. İbuprofen ve selektif siklooksigenaz-2 (COX-2) inhibitörleri dahil diğer NSAİ ilaçların eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Tüm NSAİİ tedavilerinin ölümcül potansiyele sahip gastrointestinal kanama, ülserasyon ve mide, ince veya kalın bağırsak perforasyon ile ilişkisi bildirilmiştir ve bu olaylar tedavi sırasında herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya şiddetli gastrointestinal atağı öyküsü ile ya da herhangi bir semptom vermeksizin veya şiddetli gastrointestinal atağı öyküsü olmaksızın ortaya çıkmıştır. NSAİİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki görülen beş hastadan sadece birinde semptomlar kendini gösterir. 3-6 ay NSAİİ tedavisi gören hastaların yaklaşık % 1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise % 2-4'ünde üst gastrointestinal ülser, kanama ya da perforasyon görülür. Bu oranlar daha uzun kullanım süresi ile devam ederken, tedavi süresince herhangi bir zamanda ciddi bir gastrointestinal advers etki görülme olasılığı artar. Ancak kısa süreli tedavi de risksiz değildir.

Gastrointestinal kanama, ülserasyon ya da perforasyon riski, ülser öyküsüne sahip hastalarda (Bkz. Bölüm 4.3) (özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ise) ve yaşlılarda, artan NSAİİ dozlarıyla birlikte daha yüksektir. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastalarda, bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hastalara kıyasla GI kanaması gelişme riski 10 kattan daha fazladır. Bu hastalarda NSAİİ'ler çok dikkatli reçetelenmeli ve tedaviye mümkün olan en düşük doz ile başlanmalıdır.

Bu hastalarda ve düşük doz asetilsalisilik asit (aspirin) veya istenmeyen gastrointestinal riski arttırması olası diğer ilaçların eşzamanlı kullanılması gereken hastalarda mukoza koruyucu ajanlar (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri gibi) ile kombine tedavi düşünülmelidir (aşağıya ve Bölüm 4.5'e bakınız).

Başta yaşlı hastalar olmak üzere gastrointestinal reaksiyon hikayesi olan tüm hastalara, özellikle de tedavinin başlangıcında, olağandışı herhangi bir abdominal semptom (özellikle gastrointestinal kanama) açısından dikkatli olmalarını ve bu tip bir semptom olması durumunda tıbbi yardıma başvurmaları gerektiği bildirilmelidir.

NSAİİ'lerle tedavi edilen hastalarda GI kanama riskini artıran diğer faktörler arasında oral kortikosteroidlerin veya antikoagülanların eşzamanlı kullanımı, NSAİİ tedavisinin daha uzun süreli olması, sigara, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması yer alır.

Ölümcül GI olaylarının çoğu spontan raporları yaşlı veya güçten düşmüş hastalardadır ve bu nedenle bu popülasyonun tedavisinde özel dikkat gösterilmelidir. GI toksisite öyküsü olan hastalar, özellikle yaşlılar, özellikle tedavinin ilk aşamalarında olağandışı abdominal semptomları (özellikle GI kanaması) bildirmelidir.

Oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ya da aspirin gibi antitrombosit ilaçlar gibi ülserasyon ya da kanama riskini artırabilecek ilaçları eşzamanlı kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel bir advers GI olay riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süre boyunca en düşük etkin doz kullanılmalıdır. Hastalar ve doktorlar, NSAİİ tedavisi sırasında GI ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları konusunda tetikte kalmalı ve ciddi bir GI advers olaydan şüpheleniliyorsa derhal ek değerlendirme ve tedaviye başlanmalıdır. Bu, ciddi bir GI advers olay ekarte edilene kadar NSAİİ'nin kesilmesini içermelidir. Yüksek riskli hastalar için, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir. Gastrointestinal kanama riskinde artış görülebilir. Varfarin ve NSAİİ'lerin GİS kanaması üzerindeki etkileri sinerjiktir. Her iki ilacı birlikte kullananların GİS kanaması riski, her iki ilacı tek başına kullananlardan daha yüksektir.

NSAİ ilaçlar, NSAİİ kullanımı ile alevlenebilecek ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Böbrekler üzerindeki etkiler
Dehidratasyonu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Özellikle dehidratasyonu olan çocuklarda, adolesanlarda ve yaşlılarda böbrek yetmezliği riski bulunmaktadır.

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, uzun dönemli ibuprofen kullanımı renal papiller nekroz ve başka patolojik renal değişiklikler ile sonuçlanmıştır. Renal prostaglandinlerin normal renal perfüzyonunun sürdürülmesini destekleyici bir rolü bulunan hastalarda ayrıca renal toksisite görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ uygulaması prostaglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya, ve ikincil olarak böbrek yetmezliğini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böyle bir reaksiyon riski en yüksek olanlar, böbrek fonksiyonları bozuk olanlar, kalp yetmezliği ve karaciğer bozukluğu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmesini sağlar.

Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda, en küçük düşük etkin doz mümkün olabilecek en kısa sürede kullanılmalıdır ve özellikle uzun dönem tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

Akut doz aşımını takiben ve önerilen günlük dozu aşan dozlar da dahil olmak üzere uzun süre boyunca yüksek dozlarda (tipik olarak 4 haftadan fazla) ibuprofen ürünleri alan hastalarda renal tübüler asidoz ve hipokalemi meydana gelebilir.

İleri düzey böbrek hastalığı
Kontrollü klinik çalışmalarda BUPROVEF'in ileri seviye böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Dolayısıyla ileri seviye böbrek hastalığı olan hastalarda BUPROVEF kullanımı önerilmez. Eğer BUPROVEF tedavisine başlanmalıysa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından takibi önerilir.

Anafilaktik Reaksiyon
Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, BUPROVEF'e önceden bilinen maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir.

Hematolojik etkiler
İbuprofen, trombosit oluşumunu inhibe ederek kanama süresinin uzamasına yol açabilir.

Aspirin triadı olan hastalara BUPROVEF verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak nazal polipli veya polipsiz rinit yaşayan veya aspirin veya diğer NSAİİ kullanımı sonrası şiddetli veya hayati tehlikeye neden olabilecek bronkospazm gözlemlenen astımlı hastalarda ortaya çıkmaktadır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Anafilaktoid reaksiyonun meydana geldiği durumlarda acil yardım aranmalıdır.

Solunum hastalıkları
BUPROVEF, bronşiyal astımı, kronik riniti veya alerjik hastalığı olan veya önceden geçirmiş olan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu gibi hastalarda ibuprofenin bronkospazma, ürtikere veya anjiyoödeme neden olduğu bildirilmiştir.

Deri reaksiyonları
Çok ender durumlarda NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak, eksfolyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere, ölümcül sonuçları olabilen ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu ciddi durumlar belirti olmadan gerçekleşebilir. Hastalarda bu tür reaksiyon riskinin, tedavinin erken dönemlerinde en yüksek olduğu görünmektedir. Olguların büyük bir çoğunluğunda reaksiyonun ortaya çıkışı, tedavinin ilk ayı içinde olmuştur. İbuprofen içeren ürünlerle ilişkili olarak akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) bildirilmiştir. Hastalar, ciddi deri belirtilerinin bulgu ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Deri döküntüleri, mukozal lezyonlar ya da diğer hipersensitivite bulguları belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir.

Gebeler
Gebeliğin son dönemlerinde diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, BUPROVEF duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabileceğinden kullanımdan kaçınılmalıdır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
İstisnai olarak, ciddi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlu komplikasyonların orijininde varisella olabilir. Bugüne kadar, bu enfeksiyonların kötüleşmesinde NSAİİ'lerin rolünün katkısı göz ardı edilememektedir. Bu nedenle, varicella söz konusu olduğunda BUPROVEF kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Altta yatan enfeksiyon semptomlarının maskelenmesi
BUPROVEF enfeksiyon semptomlarını maskeleyerek, uygun tedavinin gecikmeli başlatılmasına ve dolayısıyla enfeksiyonun sonucunun kötüleşmesine yol açabilir. Bu durum, bakteriyel toplumsal kökenli pnömoni ve suçiçeği bakteri komplikasyonlarında gözlenmiştir. Enfeksiyon halinde ateş veya ağrının giderilmesi için BUPROVEF kullanıldığı takdirde enfeksiyonun izlenmesi tavsiye edilir. Hasta hastaneye yatırılmamışsa, semptomların devam etmesi veya kötüleşmesi halinde bir doktora danışmalıdır.

Aseptik menenjit
İbuprofen tedavisindeki hastalarda nadiren aseptik menenjit gözlenmiştir. Sistemik lupus eritematosus ve ilişkin bağ dokusu hastalıklarında daha büyük bir olasılıkla oluşmasına rağmen altta yatan kronik hastalığı olmayanlarda da aseptik menenjit bildirilmiştir.
NSAİİ tedavisi sırasında alevlenme görülebileceğinden gastrointestinal sorunlar, SLE, hematolojik ya da koagülasyon bozuklukları ve astımı olan hastalar dikkatle tedavi edilmeli ve NSAİİ tedavisi sırasında yakından izlenmelidir.

Bu ürün her bir ölçeğinde (5 ml) 3,3 g sukroz içermektedir. Nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ürün her bir ölçeğinde (5 mL) 0,5 g sorbitol içermektedir. Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünlerin birlikte uygulanması ve sorbitolün (veya früktozun) diyetle alımı ile oluşan aditif etki dikkate alınmalıdır. Oral kullanım amaçlı tıbbi ürünlerdeki sorbitol içeriği oral kullanım amaçlı birlikte uygulanan diğer tıbbi ürünlerin biyoyararlanımını etkileyebilir. Kalıtsal fruktoz intolarensı olan hastalara bu ilaç verilmemelidir/hastalar bu ilacı almamalıdır. 140 mg/kg/gün üzeri dozlarda sorbitol gastrointestinal rahatsızlığa ve hafif derecede laksatif etkiye neden olabilir.

Küçük bir grup insan bu üründe bulunan günbatımı sarısı (E110) veya sodyum benzoata alerjik olabilir. Alerjik reaksiyonlar seyrektir, fakat aspirine alerjik olan kişilerde E110 ile alerjik

reaksiyon yaygındır. Aspirine alerjik kişiler BUPROVEF kullanmamalıdır. Sodyum benzoat, yeni doğan bebeklerde sarılık riskini arttırabilir.

Ayrıca, içerdiği parahidroksibenzoatlar nedeniyle, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
BUPROVEF ile aşağıdaki ilaçların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır:

Dikumarol grubu: NSAİ ilaçlar varfarin gibi antikoagülanların etkisini artırabilir. Deneysel çalışmalar ibuprofenin varfarinin kanama zamanı üzerindeki etkisini artırdığını göstermektedir. NSAİİ ve dikumarol grubu aynı enzim (CYP2C9) ile metabolize olmaktadır.

Antikoagülanlar ve antitrombosit ajanlar: NSAİİ'ler, trombosit fonksiyonunu inhibe ettikleri için tiklopidin gibi antitrombosit ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır (aşağıya bakınız).

Metotreksat: NSAİİ'ler, metotreksatın tübüler sekresyonunu inhibe eder ve bunun sonucunda azaltılmış metotreksat klerensi ile bazı metabolik etkileşimler oluşabilir. Bu sebeple, yüksek dozdaki metotreksat tedavisinde NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda, düşük doz metotreksat tedavisinde NSAİİ ve metotreksat arasında oluşabilecek olası etkileşim riski dikkate alınmalıdır. Kombinasyon tedavisi verildiğinde böbrek fonksiyonları izlenmelidir. 24 saat içerisinde NSAİİ ve metotreksatın birlikte uygulandığı durumlarda, metotreksat plazma düzeylerinin artışı ile meydana gelebilecek toksisite artışına dikkat edilmelidir.

Asetilsalisilik asit (Aspirin): [BUPROVEF aspirin ile birlikte verildiğinde, serbest BUPROVEF klerensi değişmemesine rağmen, BUPROVEF'in proteine bağlanması azalır. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak,] diğer NSAİİ'ler gibi, ibuprofen ile asetilsalisilik asitin (aspirinin) eşzamanlı kullanımı, yan etkilerde artışa yol açma potansiyeli nedeniyle, genellikle önerilmemektedir.

Deneysel veriler eşzamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asitin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini yarışmalı (kompetitif) olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler olmasına rağmen, ibuprofenin düzenli, uzun süreli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asitin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

Kardiyak glikozidler: NSAİİ'ler kardiyak yetmezliği alevlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazmada kardiyak glikozid (örn. digoksin) düzeylerini artırabilirler.

Mifepriston: Asetilsalisilik asit dahil olmak üzere, NSAİİ'lerin antiprostaglandin özellikleri sebebiyle, teorik olarak ilacın etkililiğinde azalma olabilir. Sınırlı kanıt, prostaglandin ile NSAİİ'lerin aynı gün birlikte uygulanmasının, mifepriston veya prostaglandinin servikal olgunlaşma veya uterus kontraktilitesi üzerindeki etkilerini olumsuz etkilemediğini ve hamileliğin medikal terminasyonunun klinik etkililiğini düşürmediğini göstermektedir.

Sülfonilüre: NSAİİ'ler, sülfonilüre ilaçlarının etkilerini güçlendirebilir. Sülfonilüre tedavisi görmekte olan hastalarda ibuprofen kullanımı ile seyrek hipoglisemi rapor edilmiştir.

Zidovudin: NSAİİ'ler zidovudin ile birlikte verildiğinde hematolojik toksisite riskinde artış. Eşzamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hematoma ve hemartroz riskinde artışa ilişkin belirti bulunmaktadır.

Diğer analjezikler ve siklooksijenaz-2 seçici inhibitörleri: COX-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere iki veya daha fazla NSAİİ'nin eşzamanlı kullanımından kaçının, çünkü bu yan etki riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.4).

Aminoglikozitler: NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir.

BUPROVEF'in aşağıdaki ajanlar ile kullanılması durumunda doz ayarlaması gerekebilir:

NSAİİ'ler antihipertansif ajanların ektisini azaltabilir. Ayrıca diüretikler NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini arttırabilir.

NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir. Çocuklarda ibuprofen ve aminoglikozitlerin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Lityum: İbuprofen lityumun renal klerensini azaltmaktadır. Sonuç olarak, serum lityum seviyeleri artabilir. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu % 15 artmış ve renal klirens yaklaşık % 20 azalmıştır. Bu etkiler, NSAİİ tarafından renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır. Uygun ise, lityum dozunu azaltmak adına serum lityum seviyesi sık sık kontrol edilmedikçe kombinasyondan kaçınılmalıdır.

ADE inhibitörleri, anjiyotensin-II antagonistleri ve diüretikler: Selektif siklojenaz-2 inhibitörleri de dahil NSAİİ'ler ile birlikte ADE inhibitör veya anjiyotensin-II antagonistleri kullanıldığında renal bozukluğu olan hastalarda (örn. dehidrate ve/veya yaşlı hastalar) genellikle geri dönüşlü olmak üzere artmış akut böbrek yetmezliği riski bulunur. Özellikle yaşlı hastalarda olmak üzere renal bozukluğu olan hastalarda kombinasyon tedavisi dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Hastalar yeterli düzeyde hidrate edilmeli, kombinasyon tedavisi başlandıktan sonra ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla renal fonksiyonlar kontrol edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Beta-blokörler: NSAİİ'ler, beta-adrenoseptör bloke edici ilaçların antihipertansif etkilerini azaltır.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRIler): SSRI ve NSAİİ'lerin her biri gastrointestinal sistem kanaması gibi artmış kanama riski taşır. Bu risk kombinasyon tedavisi ile artar. Bu mekanizma, serotoninin trombositlerde alımının azalması ile bağlantılı olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Siklosporin: Siklosporinin NSAİİ'ler ile eşzamanlı kullanımında böbrekteki prostasiklin sentezinde azalmaya bağlı olarak nefrotoksisite riskinde artış görülebilir. Bu yüzden, kombinasyon tedavilerinde böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Kaptopril: Araştırmalar, ibuprofenin kaptoprilin sodyum atılımı üzerindeki etkisini yok ettiğini belirtmektedir.

Kolestiramin: İbuprofenin, kolestiramin ile eşzamanlı uygulanması, ibuprofenin absorbsiyonunu azaltabilir (% 25 oranında). Bu ilaçlar en az 2 saat ara ile verilmelidir.

Tiazid ve loop-diüretikleri (Furosemid): NSAİİler, muhtemelen prostaglandin sentezi inhibisyonu aracılığıyla, furosemid ve bumetanidin diüretik etkisini yok eder. Ayrıca tiyazidlerin antihipertansif etkisini de yok edebilirler.
Takrolimus: NSAİİ'ler takrolimus ile beraber verildiğinde böbrekte prostasiklin sentezinin azalmasına bağlı olarak nefrotoksisite riskinde artış olabilir. Bu yüzden, kombinasyon tedavilerinde böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Kortikosteroidler: Eşzamanlı tedavi sonucunda gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış meydana gelir.

CYP2C9 inhibitörleri: İbuprofenin, CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, ibuprofen (CYP2C9 sübstratı) maruziyetinde artışa yol açabilir. Vorikonazol ve flukonazol (CYP2C9 inhibitörleri) ile yapılan bir çalışmada, S(+)-ibuprofen maruziyetinde yaklaşık % 80-100 oranında artış gözlenmiştir. Özellikle yüksek dozdaki ibuprofenin vorikonazol veya flukonazol gibi potent CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması durumunda, ibuprofen dozunun düşürülmesi düşünülmelidir.

Kinolon antibiyotikleri: Hayvan verileri, NSAİİ'lerin kinolon antibiyotiklerle ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğini göstermektedir. NSAİİ ve kinolon kullanan hastalarda konvülsiyon gelişme riski artabilir.

Bitkisel ekstreler: Ginkgo biloba, NSAİİ kullanımına bağlı kanama riskini potansiyalize edebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

Pediatrik popülasyon:
Pediatrik popülasyon üzerinde yapılmış etkileşim çalışması mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C/D (3. trimester)'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
İbuprofen kullanımı fertiliteyi olumsuz yönde etkileyebilir, bu nedenle gebe kalmayı düşünen kadınların kullanması önerilmez. Gebe kalma zorluğu yaşayan veya kısırlık incelemesinden geçen kadınlarda ibuprofen alımının durdurulması düşünülmelidir.

Gebelik dönemi
Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, erken gebelikte prostoglandin sentezi inhibitörünün kullanımı sonrasında düşük yapma, kardiyak malformasyon ve gastroşizis riskinin arttığını göstermektedir. Kardiyovasküler malformasyonun mutlak riski % 1'den düşük durumdan % 1,5'e yükselmiştir. Riskin doz ve tedavi süresi ile artması beklenmektedir.
Deney hayvanlarında, prostaglandin sentezi inhibitörü uygulanmasının, implantasyon öncesi ve sonrası düşüklerin ve embriyo/fetal letalitenin artmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentezi inhibitörü uygulanan hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların insidanslarında artış olduğu bildirilmiştir. Gebeliğin 20. haftasından itibaren BUPROVEF kullanımı fetal böbrek fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan oligohidramnioza neden olabilir. Bu durum tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir ve genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olur. Ayrıca ikinci trimesterde tedaviyi takiben duktus arteriyozus daralması rapor edilmiştir ve bunların çoğu tedavinin kesilmesinden sonra düzelmiştir.

Gebeliğin birinci ve ikinci trimestrinde, çok gerekli olmadığı sürece ibuprofen verilmemelidir. Gebe kalmayı düşünen kadınlarda veya gebeliğinin birinci veya ikinci trimestrinde olan kadınlarda ibuprofen kullanılması durumunda, uygulanacak dozun mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması gerekmektedir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri aşağıdaki komplikasyonlara neden olabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon ile birlikte)
- Oligohidramniyoz eşlik ettiğinde böbrek yetmezliğine yol açabilecek renal disfonksiyon

Gebeliğin son evresinde, prostaglandin sentezi inhibitörleri annede ve yenidoğanda aşağıdaki komplikasyonlara neden olabilir:

- Kanama süresinde uzama
- Doğumun gecikmesi veya uzaması ile sonuçlanabilecek uterus kontraksiyonlarının inhibisyonu

Doğum ve doğum eyleminin başlaması gecikebilir. Anne ile çocuğun her ikisinde de daha fazla kanama eğilimi ile birlikte doğum süresi uzayabilir.

Gebeliğin özellikle son dönemlerinde duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabileceği için diğer NSAİİ'ler gibi BUPROVEF kullanımdan da kaçınılmalıdır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmaları, gelişim anormalliklerine dair kanıt göstermemiştir. Bununla birlikte, hayvan üreme çalışmaları her zaman insanlarda oluşacak sonucu yansıtmaz. Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü yürütülen bir çalışma mevcut değildir.

Sonuç olarak, ibuprofen gebeliğin üçüncü trimestri boyunca kontrendikedir.

Laktasyon dönemi
İbuprofen anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak, BUPROVEF'in tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. Ancak yine de, daha uzun süreli bir tedavi planlanıyorsa; erken sütten kesme göz önünde bulundurulmalıdır. Emzirilen bebeklerde BUPROVEF'in ciddi advers reaksiyon potansiyelinin bulunması nedeniyle, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak, emzirmeyi bırakma veya ilacı bırakma konusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
İbuprofen kullanılması fertiliteyi bozabilir ve gebe kalmak isteyen kadınlarda önerilmez. Gebe kalma zorluğu yaşayan veya infertilite araştırması yapılan kadınlarda, ibuprofenin kesilmesi düşünülmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
NSAİİ'leri aldıktan sonra baş dönmesi, uyuşukluk, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkiler olabilir.

İbuprofen tedavisini takiben belirli hastaların tepki verme süresi etkilenebilir. Bu durum, araç ve makine kullanımı gibi yüksek dikkat gerektiren durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum alkol kullanımı ile birlikte daha büyük çapta etki eder.

Eğer bu yan etkiler görülürse, hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler
İbuprofenin raporlanan yan etki modeli diğer NSAİİ'ler ile benzerdir.

• Gastrointestinal hastalıklar
En sık gözlemlenen advers etkiler doğası gereği gastrointestinaldir. İbuprofen uygulamasını takiben bulantı, kusma, diyare, flatulans, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, gastrointestinal hemoraj, Crohn hastalığı ve kolitin şiddetlenmesi rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3). Daha az sıklıkla gastrit, duodenal ülser ve gastrik ülser ve gastrointestinal perforasyon görülmüştür. Gastrointestinal ülser, perforasyon ve GI kanama, bazen ölümcül olabilir ve özellikle yaşlılarda görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

BUPROVEF alımı ile ağızda veya boğazda geçici bir yanma hissi olabilir.

• Bağışıklık sistemi bozuklukları
NSAİİ'lerle tedaviyi takiben aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bunlar (a) spesifik olmayan alerjik reaksiyon ve anafilaksi, (b) astım, ağır astım, bronkospazm veya dispneyi içeren solunum yolu reaktivitesi veya (c) çeşitli tiplerde döküntüler, pruritus, ürtiker, purpura, anjiyoödem ve çok nadiren eritema multiforme, büllöz dermatozlar (Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizi de içeren) dahil çeşitli cilt bozukluklarından oluşabilir.

• Deri ve deri altı doku hastalıkları
İstisnai olarak, varisella enfeksiyonu süresince ciddi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlu komplikasyonlar oluşabilir. Enfeksiyon ile ilişkili inflamasyonların (ör. nekrotizan fasiit gelişimi gibi) alevlenmesinin, NSAİİ'lerin kullanımı ile örtüştüğü tarif edilmiştir.

• Kalp ve damar hastalıkları
Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2.400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteryal trombotik olayların (ör. miyokard infarktüsü veya felç gibi, Bkz. Bölüm 4.4) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon va kalp yetmezliği raporlanmıştır.

• Kan ve lenf sistemi hastalıkları
İbuprofen trombosit agregasyonunu geri dönüşlü olarak baskılayarak kanama zamanının uzamasına neden olabilir.

• Enfeksiyon ve enfestasyonlar
Boyun tutulması, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş veya oryantasyon bozukluğu semptomları ile birlikte, rinit ve aseptik menenjit (özellikle sistemik lupus eritematozus ve miks bağ dokusu hastalığı gibi mevcut otoimmün bozuklukları olan hastalarda) (Bkz. bölüm 4.4).

NSAİİ'lerin kullanımına denk gelen enfeksiyonla ilişkili einflamasyonların alevlenmesi tarif edilmiştir.
İbuprofen kullanımı sırasında enfeksiyon belirtileri ortaya çıkarsa veya kötüleşirse, hastanın vakit kaybetmeden doktora gitmesi önerilir.

Aseptik menenjit bildirilen olguların çoğunda altta yatan bir otoimmün hastalık (özellikle sistemik lupus eritematozus ve ilişkili bağ dokusu hastalıkları) söz konusudur.

İbuprofen kullanımı ile ilişkili olması olası bulunan yan etkiler, MedDRA sıklık skalası ve sistem organ sınıfı ile aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥ 1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila < 1/100), seyrek (≥1/10.000 ila < 1/1.000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan).

Sistem Organ Sınıfı	**Sıklık**	**İstenmeyen Etki**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Rinit
	Seyrek	Aseptik menenjit (Bkz. Bölüm 4.4)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Seyrek	Lökopeni, trombositopeni, nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Hipersensitivite
	Seyrek	Anaflaktik reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	İnsomnia, anksiyete
	Seyrek	Depresyon, konfüzyonal durum
Merkezi ve periferik sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
	Yaygın olmayan	Parestezi, somnolans
	Seyrek	Optik nevrit
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Görme bozukluğu
	Seyrek	Toksik optik nöropati
Kardiyak hastalıklar	Çok Seyrek	Kardiyak yetmezlik, myokard infarktüsü (Bkz. Bölüm 4.4)
Vasküler hastalıklar	Çok Seyrek	Hipertansiyon
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Duyma bozukluğu, tinnitus, vertigo
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Astım, bronkospazm, dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Dispepsi, diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı, flatulans, konstipasyon, melana, hematemez, gastrointestinal hemoraji
	Yaygın olmayan	Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon

	Çok Seyrek	Pankreatit
	Bilinmiyor	Crohn hastalığı ve kolit alevlenmesi
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın olmayan	Hepatit, sarılık, anormal karaciğer fonksiyonları
	Çok Seyrek	Hepatik yetmezlik
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker, kaşıntı, purpura, anjiyoödem, fotosensitivite reaksiyonu
	Çok Seyrek	Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) (Erythema multiforme, eksfolyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil)
	Bilinmiyor	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu), akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Çeşitli formlarda nefrotoksisite (ör. tübulo-interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik
	Bilinmiyor	Renal tübüler asidoz*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
	Seyrek	Ödem
Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları	Bilinmiyor	Hipokalemi*

*Pazarlama sonrası dönemde, tipik olarak ibuprofen bileşeninin önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanımını takiben renal tübüler asidoz ve hipokalemi rapor edilmiştir.

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'ne (TÜFAM) 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

Toksisite

80-100 mg/kg üzerindeki dozlarda toksisite belirti ve semptomlarının ortaya çıkma riski bulunmaktadır. 200 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda kişiden kişiye oldukça değişken olsa da ciddi semptom riski vardır. 15 aylık bir çocukta 560 mg/kg'lık bir doz ciddi intoksikasyona yol

açmıştır. 6 yaşında bir çocukta 3,2 gram doz hafif- orta derece intoksikasyona yol açmıştır. 1,5 yaşında bir çocukta 2,8-4 gram doz ve 6 yaşında bir çocukta 6 gram doz ciddi intoksikasyona, bir erişkinde 8 gram doz orta derece intoksikasyona ve bir erişkinde 20 gramdan fazla bir doz çok ciddi intoksikasyona yol açmıştır. 16 yaşındaki bir gençte uygulanan 8 gram doz böbreği etkilemiştir ve bir gence alkolle birlikte verilen 12 gram akut tübüler nekroz ile sonuçlanmıştır.

Semptomlar
Başlıca görülen semptomlar bulantı, karın ağrıları ve kusma (kanlı olabilir) gibi gastrointestinal sistem semptomları ve baş ağrısı, kulak çınlaması, konfüzyon ve nistagmustur. Yüksek dozlarda bilinç kaybı, konvülsyonlar (esasen çocuklarda). Bradikardi, kan basıncında düşüş. Metabolik asidoz, hipernatremi, böbrek etkileri, hematüri, olası karaciğer etkileri. Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz oluşabilir ve muhtemelen dolaşımdaki pıhtılaşma faktörlerinin eylemlerine müdahale nedeniyle protrombin zamanı/INR uzayabilir. Hipotermi ve erişkin respiratuar distres sendromu nadir olarak bildirilmiştir.
Ciddi zehirlenmelerde Metabolik asidoz oluşabilir.

Önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanım ciddi hipokalemi ve renal tübüler asidoza neden olabilir. Semptomlar bilinç düzeyinde azalma ve genel zayıflığı içerebilir (Bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.8).

Tedavi
Gerekli ise mide yıkanır, aktif karbon verilir. Gastrointestinal problemler varsa antiasidler verilir. Hipotansiyon varsa, intravenöz sıvı ve gerekirse inotropik destek sağlanır. Yeterli diürez sağlanır. Asid-baz ve elektrolit bozuklukları düzeltilir. Diğer semptomatik tedaviler uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Anti-inflamatuvar ve anti-romatik ürünler, non-steroidler; propionik asit türevleri
ATC kodu: M01AE01

<u>Etki mekanizması</u>
BUPROVEF, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) grubuna aittir. Bu ilaç, jenerik ismi ibuprofen olan propionik asit türevi p-isobutil-hidrotropik asit içerir. İbuprofen analjezik, anti-inflamatuar ve antipiretik aktiviteye sahiptir. Antifilojistik etkisi aspirin ve indometazin ile benzer düzeydedir. İbuprofenin farmakolojik etkisi muhtemelen prostaglandin sentezini inhibe etme yeteneği ile ilişkidir. İbuprofen trombosit agregasyonunu geri dönüşlü olarak baskılayarak kanama zamanını uzatır.

Klinik etkililiği ve güvenliliği

Deneysel veriler eşzamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asitin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bazı farmakodinamik çalışmalarda, hızlı salımlı asetilsalisilik asit dozundan (81 mg) önceki 8 saat içinde veya dozlamadan sonra 30 dakika içinde tek doz 400 mg ibuprofen alındığında asetilsalisik asidin tromboksan oluşumunu veya trombosit agregasyonu oluşumunu azalttığı gözlenmiştir. Klinik duruma bu verilerin uyarlanmasını ilişkin belirsizlikler olmasına rağmen, ibuprofenin düzenli, uzun süreli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asitin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

İbuprofen renal prostaglandin sentezini inhibe eder. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda bu etkinin anlamlılığı yoktur. Kronik böbrek yetmezliği, dekompanse kalp veya karaciğer yetmezliği olan hastalar ile birlikte plazma hacminde değişikliği içeren koşullarda, inhibe edilmiş prostaglandin sentezi akut böbrek yetmezliğine, sıvı retansiyonuna ve kalp yetmezliğine yol açar (Bkz. Bölüm 4.3).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İbuprofen gastrointestinal sistemden hızla emilir ve biyoyararlanımı % 80-90'dır. Doruk serum konsantrasyonuna uygulamadan sonra 1-2 saatte ulaşır. Yiyeceklerle alındığında aç karnına alınmasına göre doruk serum konsantrasyonu daha düşük olur ve daha yavaş ulaşılır. Yiyecekler toplam biyoyararlanımı belirgin düzeyde etkilemez.

Dağılım:

İbuprofen plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (% 99). İbuprofenin dağılım hacmi düşüktür ve yetişkinlerde yaklaşık 0,12-0,2 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

İbuprofen karaciğerde, tercihen CYP2C9 olmak üzere, sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olur ve iki ana inaktif metabolite (2-hidroksiibuprofen ve 3-karboksiibuprofen) dönüşür. Oral uygulamanın ardından oral dozun % 90'ından biraz azı idrarda oksidatif metabolit ve glukuronik konjugatlar olarak atılır. Çok az miktarda ibuprofen idrarda değişmeden atılır.

Eliminasyon:

Böbreklerden hızlı ve tam olarak atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. İbuprofenin atılımı teorik olarak son dozdan sonra 24 saat içinde tamamlanır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Özel Popülasyonlar

Yaşlılar:

Böbrek yetmezliği olmaması halinde genç ve yaşlılar arasında farmakokinetik profil ve üriner atılım açısından sadece küçük ve klinik olarak önemsiz farklar vardır.

Pediatrik popülasyon:

1 yaş ve üzerindeki çocuklarda ağırlığa göre ayarlanmış terapötik dozda (5mg/kg - 10 mg/kg vücut ağırlığı) ibuprofenin sistemik maruziyeti yetişkinlerle benzerdir. 3 ay – 2,5 yaş arasındaki çocuklarda ibuprofenin dağılım hacmi (L/kg) ve klerensi (L/kg/saat) > 2,5 - 12 yaş grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliğinde serbest (S)-ibuprofen düzeyi, (S)-ibuprofen için EAA düzeyi ve enantiyomerik EAA (S/R) oranının sağlıklı gönüllülere göre artmış olduğu bildirilmiştir.

Diyaliz uygulanan son evre böbrek hastalığı olan hastalarda ibuprofenin ortalama serbest fraksiyonu yaklaşık % 3 iken sağlıklı gönüllülerde yaklaşık % 1'dir. Böbrek fonksiyonlarının şiddetli bozulması durumunda ibuprofen metabolitleri birikebilir. Bu etkinin önemi bilinmemektedir. Metabolitler hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta şiddette alkolik karaciğer hastalığı farmakokinetik parametreleri önemli ölçüde değiştirmemiştir.

Orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child Pugh puanı 6-10) olan siroz hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre rasemik ibuprofenin yarılanma ömrü yaklaşık 2 kat uzamış ve enantiyomerik EAA oranı (S/R) daha düşük bulunmuştur; (R)-ibuprofenin aktif (S)-enantiyomerine metabolik dönüşümünün bozulduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel klinik olmayan çalışmalar yapılmamıştır, ancak Kısa Ürün Bilgisi metninin diğer bölümlerinde yer alan verilerin ötesinde klinik güvenlilikle ilgili olduğu düşünülen klinik olmayan bir endişe yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz
Sorbitol likit-non kristalize (E420)
Gliserol
Kaolin
Sitrik asit monohidrat

Polisorbat 80
Agar
Sodyum benzoat (E211)
Portakal aroması (D717)
Metil hidroksibenzoat (E218)
Propil hidroksibenzoat (E216)
Gün batımı sarısı (E110)
Deiyonize su

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü
24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Üstünde seri numarası ve son kullanma tarihi yazan karton kutu ve içerisinde, 100 ml şurup içeren bir adet amber renkli Tip III cam şişe ve PE'den imal edilmiş emniyet halkalı contalı kapak ile birlikte kullanma talimatı ve 5 ml'lik kaşık içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Özel bir talimat yoktur.
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Vefa İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Beylikdüzü OSB Mah. 2. Cadde No:3/2 Beylikdüzü/İstanbul
Tel: +90 212 438 70 85
Faks: +90 212 438 70 87

8. RUHSAT NUMARASI
2026/372

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 30.09.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-