KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRUFEN® 600 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film tablet, 600 mg ibuprofen içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz Monohidrat (sığır kaynaklı)* : 40.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film Tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BRUFEN®,
Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilitin belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas-iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, bölünmüş dozlar halinde günde 1200-1800 mg'dır. Bazı hastalarda 600-1200 mg/gün dozunda idame edilebilir. Şiddetli ve akut olgularda dozun akut faz geçene kadar artırılması avantajlı olabilir. Günlük doz, bölünmüş dozlar halinde verilen 2400 mg'ı geçmemelidir.

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

Uygulama şekli:
Etkisinin hızlı başlaması için doz aç karnına alınabilir. Mide duyarlılığı olan hastaların ibuprofeni yemekle birlikte alması önerilir.
Tabletler bol miktarda suyla birlikte yutulmalıdır. Oral rahatsızlık veya boğaz iritasyonunun engellenmesi için tabletler, çiğnenmeden, kırılmadan veya ezilmeden bütün olarak yutulmalıdır.

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).

Pediyatrik popülasyon:

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

Jüvenil romatoid artrit'te, bölünmüş dozlar halinde vücut ağırlığı başına 40 mg/kg dozuna kadar alınabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Bu hasta grubunda NSAİİ kullanımıyla ölümcül olabilecek gastrointestinal (Gİ) kanama ve perforasyon gibi istenmeyen etki sıklığı artmaktadır.

Eğer yaşlı hastalarda NSAİİ kullanılması gerekiyorsa mümkün olabilecek en düşük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Hasta, gastrointestinal (Gİ) kanama ihtimaline karşı düzenli olarak izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

BRUFEN®,

- etkin madde ibuprofene ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,

- şiddetli karaciğer yetmezliğinde,

- şiddetli kalp yetmezliğinde (NYHA Sınıf IV),

- şiddetli böbrek yetmezliğinde (glomerular filtrasyon<30mL/dak),

- BRUFEN® aynı zamanda, geçmişlerinde önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunan hastalarda kontrendikedir. Böyle hastalarda NSAİİ ciddi, nadiren ölümcül olabilen anaflaksi benzeri reaksiyonlara neden olabilir. İbuprofen önceden geçirilmiş veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı, rekürran peptik ülser veya gastrointestinal kanama (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama episodu şeklinde tanımlanan) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

- kanama eğiliminde artışa sebep olan koşullarda kontrendikedir.

BRUFEN®, hamileliğin 3. trimesterinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

Çapraz reaksiyonlardan dolayı BRUFEN®, daha önce, aspirin veya diğer NSAİİ'lere karşı astım, rinit, ürtiker gibi semptomların geliştiği hastalarda kontrendikedir. Bu tip hastalarda şiddetli, nadir olarak da ölümcül sonuçlanan, anafilaktik benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz Bölüm 4.4).

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk
- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.
- BRUFEN koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

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

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).

Diğer NSAİİlerde olduğu gibi, ibuprofen de enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

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

NSAİİ kullanımı ile birlikte aktif madde ile ilişkili ve özellikle gastointestinal sistem veya merkezi sinir sitemine etki eden istenmeten 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.

BRUFEN® geçmişlerinde peptik ülserasyon ve başka gastrointestinal hastalık öyküsü bulunan hastalara dikkatli bir şekilde verilmelidir; çünkü bu tablolarda alevlenme olabilir.

Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü NSAİİ'lerin kullanımı renal fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanabilir. Bu hastalarda doz mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

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

BRUFEN®'in kortikosteroidlerin yerine geçmesi veya kortikosteroid yetersizliğini tedavi etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin birdenbire kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzatılmış kortikosteroid tedavisi altındaki hastalarda; eğer kortikosteroidlerin kesilmesi kararı alındıysa, tedavinin yavaşça azaltılarak sonlandırılması gerekir.

BRUFEN®'in enflamasyon (ateş) azaltıcı farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmayan, ağrılı durumların komplikasyonlarının tespit edilmesinde tanısal belirtilerden yararlanılmasını zorlaştırabilir.

Kardiyovasküler etkiler
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 infarksiyonu veya inme) riski artışı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Genel olarak epidemiyolojik veriler, düşük doz ibuprofenin (örn. ≤ 1200 mg/gün), artmış arteriyal trombotik olay riski ile ilişkili olmadığını belirtmektedir.

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. Dikkatli bir değerlendirme, özellikle de yüksek doz ibuprofen (2400 mg/gün) gerektiğinde kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara) olan hastalarda uzun dönemli bir tedaviyi başlatırken de yapılmalıdır.

NSAİİ kullanan bazı hastalarda ödem ve sıvı tutulumu gözlenmiştir. BRUFEN® sıvı tutulumu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler trombotik olaylar
Birçok Cox-2 selektif ve selektif olmayan NSAİİ'lerle süresi 3 yılı bulan klinik çalışmalar, fatal olabilecek ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artış olabileceğini göstermiştir. Cox-2 selektif veya selektif olmayan tüm NSAİİ'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 küçük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Önceden herhangi bir kardiyovasküler semptom görülmemiş olsa bile, doktor ve hastalar bu tarz advers olayların ortaya çıkmasına karşın alarmda olmalıdır. Hastalar ciddi kardiyovasküler olayların işaretleri ve/veya semptomları ve bu tarz advers olaylar gerçekleştiğinde izlenecek adımlar hakkında bilgilendirilmelidir.

NSAİİ'lerle beraber aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi kardiyovasküler trombotik olayların riskini hafifleteceğine dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirin ve NSAİİ'nin beraber kullanılması, ciddi gastrointestinal etkilerin riskini arttırır (bkz. GI uyarılar).

Koroner arter bypass cerrahisi ardından ilk 10-14 gün boyunca ağrı tedavisinde Cox-2 selektif NSAİİ'nin kullanıldığı iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard enfarktüsü ve inme görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir (bkz. Bölüm 4.3).

Klinik çalışmalar, ibuprofen kullanımının, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) tedavide arteriyal trombotik olay (miyokard infarksiyonu veya inme) riski artışı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Genel olarak epidemiyolojik veriler, düşük doz ibuprofenin (örn. 1200 mg/gün), artmış arteriyal trombotik olay riski ile ilişkili olduğunu belirtmemektedir.

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

Gastrointestinal (Gİ) etkiler, ülserasyon, kanama ve perforasyon riski
BRUFEN® de dahil NSAİİ'ler enflamasyon, kanama, ülserasyon ve mide, ince veya kalın bağırsak perforasyonu gibi fatal olabilecek ciddi gastrointestinal advers etkilere yol açabilirler. Bu advers olaylar NSAİİ tedavisi gören hastalarda herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da herhangi bir semptom vermeksizin ortaya çıkabilir. NSAİİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki görülen beş hastadan sadece birinde semptomlar kendini gösterir. 3-6 ay NSAİİ tedavisi gören hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise %2-4'ünde üst gastrointestinal ülser, kanama ya da perforasyon görülür. Bu oranlar daha uzun kullanım süresi ile devam ederken, tedavi süresince herhangi bir zamanda ciddi bir gastrointestinal advers etki görülme olasılığı artar. Ancak kısa süreli tedavi de risksiz değildir.

Önceden ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanaması olan hastalarda NSAİİ'ler çok dikkatli yazılmalıdır. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanaması olan NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama görülme riski, bu risk faktörlerinden hiçbiri olmayan hastalara göre 10 kattan daha fazladır. NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama riskini arttıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, NSAİİ tedavi süresinin uzun olması, sigara, alkol kullanımı, ileri yaş, genel sağlık durumunun zayıf olmasıdır. Ani fatal gastrointestinal olaylar en çok yaşlı veya güçten düşmüş hastalarda görüldüğünden, bu hasta popülasyonuna tedavi süresince özellikle dikkat edilmelidir.

Tüm NSAİİ tedavilerinin ölümcül potansiyele sahip gastrointestinal kanama, ülserasyon ve 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 tedavisi gören hastalarda olası bir gastrointestinal advers etki riskini minimize etmek için, en küçük etkin doz mümkün olabilecek en kısa süre boyunca kullanılmaldır. Hasta ve doktorlar NSAİİ tedavisi boyunca gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları bakımından dikkatli olmalıdır ve herhangi bir gastrointestinal advers etki şüphesi durumunda derhal ilave değerlendirme ve tedavi başlatılmalıdır. Hatta ciddi bir

gastrointestinal advers etki olasılığı ortadan kalkana kadar NSAİİ tedavisi sonlandırılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda NSAİİ tedavisi dışında başka alternatif tedaviler uygulanmalıdır.

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

Gastrointestinal kanama riski, ülserasyon ya da perforasyon, ülser öyküsüne sahip hastalarda (bkz. Bölüm 4.3) (özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ise) ve yaşlılarda, artan ibuprofen dozlarıyla birlikte daha yüksektir. Bu hastalarda tedaviye mümkün olan en düşük doz ile başlanmalıdır.

Bu hastalarda ve düşük doz kombine asetilsalisilik asit veya istenmeyen gastrointestinal riski arttırması olası diğer ilaçların eşzamanlı kullanılması gereken hastalarda mukoza koruyucu ajanlar (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri gibi) ile kombine tedavi üzerinde 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.

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).
İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

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

<u>Böbrekler üzerindeki etkiler</u>
Önemli ölçüde dehidratasyonu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Dehidratasyonu olan çocuklarda, adolesanlarda ve yaşlılarda böbrek yetmezliği riski bulunmaktadır.

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, uzun dönemli ibuprofen kullanımı uygulaması 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 de uzun dönem tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.3).

İleri böbrek yetmezliği

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

Hepatik etkiler

BRUFEN® dahil, NSAİİ alan hastaların yaklaşık %15'inde, bir veya daha fazla karaciğer testinde sınırda yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anormallikleri tedavi devam ederken ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya geçici olabilir. NSAİİ'lerle yapılan klinik araştırmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST düzeylerinde önemli artışlar (normalin üst sınırının yaklaşık üç katı veya üstünde) görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca sarılık, ölümcül fulminant hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi nadir ve bazıları ölümle sonuçlanan ağır karaciğer reaksiyonu olguları bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunu gösteren semptom ve/veya bulguları olan ya da karaciğer testlerinde anormallik bulunan bir hasta, BRUFEN® ile tedavi edilirken daha şiddetli karaciğer reaksiyonu gelişmesine ilişkin kanıt açısından incelenmelidir. Eğer karaciğer hastalığı gelişimi ile uyumlu klinik semptom ve bulgular gelişirse ya da sistemik belirtiler (örn. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa BRUFEN®'in kesilmesi gerekir.

Hematolojik etkiler

BRUFEN® de dahil NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı tutulması, gizli veya ağır gastrointestinal kan kaybı ya da kan yapımı (eritropoezis) üstünde tam olarak açıklanamayan etkisi olabilir. BRUFEN® de dahil, NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi gören hastalarda eğer anemi semptom veya bulguları görülürse, hemoglobin veya hematokrit kontrolü yapılmalıdır.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bazı hastalarda kanama zamanında uzama gösterilmiştir. Aspirinin tersine, trombosit fonksiyonu üstündeki etkileri niceliksel olarak daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşlüdür. BRUFEN® alan hastalar, kanama bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan hastalar gibi trombosit fonksiyonlarındaki değişikliklerden olumsuz etkilenebileceklerinden dikkatle izlenmelidir.

Solunum hastalıkları

BRUFEN®, 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.

Astım hastaları

Astım hastaları aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astım hastalarında aspirin kullanımı ölümcül olabilen şiddetli bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Bu tip aspirine duyarlı hastalarda aspirin ile diğer NSAİİler arasında, bronkospazm da dahil olmak üzere, çapraz reaktivite bildirildiği için BRUFEN® bu tip aspirin duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır ve mevcut astımı olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Anafilaktik reaksiyonlar

Diğer NSAİİlerde olduğu gibi, BRUFEN®'e daha önce bilinen maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktik reaksiyonlar görülebilir. BRUFEN®, aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak aspirin veya diğer NSAİİler alındıktan sonra nazal polipi

olan veya olmadan rinit görülen veya şiddetli, potansiyel olarak fatak bronkospazm olan astım hastalarında gerçekleşmektedir (bkz. Bölüm 4.3). Anafilaktik reaksiyon görülmesi halinde acil müdahale yapılmalıdır.

Dermatolojik etkiler
Çok ender durumlarda NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak (bkz. Bölüm 4.8), eksfolyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere, bazıları ölümcül olan ağır deri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu ciddi yan etkiler herhangi bir uyarı olmadan oluşabilir. Hastalarda bu tür reaksiyon riskinin, tedavinin erken dönemlerinde en yüksek olduğu görünmektedir. Olguların büyük bir çoğunluğunda reaksiyonun ortaya çıkışı, tedavinin ilk ayı içinde olmuştur. Deri döküntüleri, mukozal lezyonlar ya da diğer aşırıduyarlılık bulguları belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarına dair bulgular ve semptomlar konusunda bilgilendirilmeli ve deri döküntüsü veya hipersensitiviteye dair başka bir bulgunun görüldüğü ilk anda ilacın kullanımı kesilmelidir.

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). Hastalarda bu tür reaksiyon riskinin, tedavinin erken dönemlerinde en yüksek olduğu görünmektedir. Olguların büyük bir çoğunluğunda reaksiyonun ortaya çıkışı, tedavinin ilk ayı içinde olmuştur. Deri döküntüleri, mukozal lezyonlar ya da diğer hipersensitivite bulguları belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir.

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 BRUFEN® kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

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.

Laboratuvar testleri
Ciddi gastrointestinal kanal ülserasyonları ve kanama, uyarı semptomları olmadan meydana gelebileceğinden; hekimlerin gastrointestinal kanama semptom ve bulgularını takip etmesi gerekir. NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi altındaki hastaların tam kan sayımları ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir.
Eğer karaciğer veya böbrek hastalığıyla uyumlu klinik bulgu ve semptomlar gelişirse, sistemik göstergeler ortaya çıkarsa (örn. eozinofili, ciltte döküntü, vb.) veya anormal karaciğer testleri devam ederse veya kötüleşirse; BRUFEN®'in kesilmesi gerekir.

Yardımcı maddeler hakkında bilgi
BRUFEN® laktoz monohidrat içerir ve galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalara verilmemelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BRUFEN® ile aşağıdaki ajanların kombinasyonundan kaçınılmalıdır:

Dikumarol grubu: Varfarin ve NSAİİ'lerin gastrointestinal kanama üzerindeki etkileri sinerjistiktir; birlikte kullanıldığında ciddi GI kanama riski tek başına kullanımlarına göre daha yüksektir. NSAİİ ilaçlar varfarin gibi antikoagülanların etkisini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Deneysel çalışmalar ibuprofenin varfarinin kanama zamanı üzerindeki etkisini artırdığını göstermektedir. NSAİİ ve dikumarol grubu aynı enzim (CYP2C9) ile metabolize olmaktadır.

Antitrombosit ajanlar: NSAİİ'ler, trombosit fonksiyonunu inhibe ettikleri için tiklopidin gibi antitrombosit ajanlarla kombine edilmemelidir (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.

Asetilsalisilik asit: İbuprofen ile asetilsalisilik asitin eşzamanlı kullanımı, yan etkilerde artışa yol açma potansiyelinden ötürü, genellikle önerilmemektedir.

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

Deneysel veriler eşzamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asitin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini rekabetçi olarak engelleyebildiğini göstermektedir. 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 muhtemelen beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Kardiyak glikozidler: NSAİİ'ler kardiyak yetmezliği alevlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazmada kardiyak glikozid (ör. 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: Sülfonilüre tedavisi görmekte olan hastalarda ibuprofen kullanımı ile seyrek hipoglisemi rapor edilmiştir.

Zidovudin: Eşzamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hematoma ve hemartroz riskinde artışa ilişkin belirti bulunmaktadır.

Cox-2 inhibitörleri ve diğer NSAİİ'ler: Potansiyel aditif etkiler nedeniyle, selektif siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Diğer analjezikler**:** İki veya daha fazla NSAİİ'nin beraber kullanımı önlenmelidir.

BRUFEN®'in aşağıdaki ajanlar ile kullanılması durumunda doz ayarlaması gerekebilir:

NSAİİ'ler diüretiklerin ve diğer antihipertansif ajanların ektisini azaltabilir.

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

Lityum: NSAİİ'ler plazma lityum düzeyini arttırmış ve renal lityum klerensinde azalmaya yol açmıştır. NSAİİ, plazma lityum düzeyini arttırmış (%15) ve renal lityum klerensini azaltmıştır (%20). Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple, NSAİİ ve lityum birlikte kullanıldıklarında hastalar lityum toksisitesi açısından dikkatle izlenmelidir.

ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II antagonistleri: NSAİİ'lerin ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabileceğini düşündüren raporlar mevcuttur. Bu etkileşim, NSAİİler ile eşzamanlı ADE inhibitörü alan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Selektif siklojenaz-2 inhibitörleri de dahil NSAİİ'ler ile birlikte ADE inhibitör veya anjiyotensin-II antagonistleri kullanıldığında renal bozukluğu olan hastalarda (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).
NSAİİ'lerin ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabileceğini düşündüren raporlar mevcuttur.

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 geciktirir ve azaltır (%25 oranında). Bu ilaçlar en az 2 saat ara ile verilmelidir.

Tiazid, tiazid preperasyonları ve loop-diüretikleri: NSAİİler, muhtemelen prostaglandin sentezi inhibisyonu aracılığıyla, furosemid ve bumetanidin diüretik etkisini yok eder. Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, BRUFEN®'in furosemid, bumetanid ve tiazid gibi bazı diüretiklerin natriüretik etkisini azalttığını göstermiştir. Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ayrıca tiazidlerin antihipertansif etkilerini de yok eder. NSAİİ'ler ile eşzamanlı tedavi süresince hastalar, böbrek yetmezliğinin işaretleri açısından dikkatle izlenmeli ve diüretik etkililiğinin devam ettiği konusunda emin olunmalıdır.

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.

Metotreksat: 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 (yukarıya bakınız).

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

Antitrombosit ajanlar: Gastrointestinal kanama riskinde artış görülebilir (yukarıya bakınız).

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 türevi antibiyotikler: Hayvan verileri, NSAİİ'lerin, kinolon antibiyotikleriyle ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğine işaret etmektedir. NSAİİ ve kinolonları birlikte alan hastalarda konvülsiyon gelişme riski artabilir.

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C/D (3. trimester).

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
Prostoglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken döneminde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük ve kardiyak malformasyon gastroşizis riskinde bir artışı göstermektedir. Kardiyovasküler malformasyonun mutlak riski %1'den daha düşük düzeylerden yaklaşık olarak %1,5'e yükselmiştir. Riskin tedavi dozu ve süresi ile yükseldiğine inanılmaktadır. Hayvanlarda, prostaglandin sentez inhibitörü uygulanmasının pre ve post-implantasyon kayıplarında artış ve embriyo/fetal ölümlerle sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, organogenez döneminde prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların sıklığında artışlar bildirilmiştir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesin olarak gerekli olmadıkça BRUFEN® verilmemelidir. BRUFEN® gebe kalmaya çalışan veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde bulunan bir kadına verilirse, doz mümkün olduğu kadar düşük ve tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır.

Üçüncü trimester esnasında bütün prostaglandin sentez inhibitörleri fetüsü aşağıdakilere maruz bırakabilir:
- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon),
- Oligohidramniyoz ile birlikte böbrek yetmezliğine ilerleyebilecek böbrek disfonksiyonu

Anne ve yenidoğanda gebeliğin sonunda aşağıdakilere neden olabilir:
- Kanama zamanında uzama
- Doğumun gecikmesine ve uzun süremesine neden olan uterus kontraksiyonlarının inhibisyonu

Sonuç olarak, BRUFEN® gebeliğin son trimesterinde kontraendikedir.

Laktasyon dönemi
İbuprofen anne sütüne geçer, ancak kısa dönem tedavi sırasındaki terapötik doz göz önünde bulundurulduğunda bebeğe etki etmesi muhtemel görülmemektedir. Ancak yine de, daha uzun süreli bir tedavi planlanıyorsa erken sütten kesme göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Ibuprofen 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.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

- Kalp ve damar hastalıkları

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 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 hastalıkları raporlanmıştır.

- Gastrointestinal hastalıklar

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

- İmmün Sistem Bozuklukları

NSAİİ kullanımı sonrası aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bunlar (a) spesifik olmayan alerjik reaksiyon ve anafilaksi, (b) astım, şiddetli astım, bronkospazm veya dispne içeren solunum yolu reaktivitesi veya (c) pruritus, ürtiker, purpura, anjiyoödem ve çok nadiren eritema multiforme, büllöz dermatozlar (Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil) gibi farklı tiplerde döküntüler ve çeşitli deri bozuklarından oluşabilir.

- Kan ve lenf sistemi hastalıkları

İbuprofen trombosit agregasyonunu geri dönüşlü olarak baskılayarak kanama zamanının uzamasına neden olabilir.

- Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Aseptik menenjit bildirilen olguların çoğunda altta yatan bir otoimmün hastalık (özellikle sistemik lupus eritematozus ve ilişkili bağ dokusu hastalıkları) söz konusudur.
NSAİİlerle tedavi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği ile ülseratif kolit ve Crohn hastalığında kötüleşme bildirilmiştir.

- Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

İbuprofen ile en azından ilişkisi olası bulunan yan etkiler, MedDRA sıklık konvensiyonu ve sistem organ sınıfı ile aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: Çok yaygın (≥1/10), Yaygın (≥ 1/100 ile <1/10), Yaygın olmayan (≥1/1.000 ile < 1/100), Seyrek (≥1/10.000 ile < 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	Yaygın olmayan	Lökopeni, trombositopeni, 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
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
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Duyma bozukluğu, tinnitus, vertigo
Kardiyak hastalıklar	Çok seyrek	Kardiyak yetmezlik, myokard infarktüsü (bkz. bölüm 4.4)
Vasküler hastalıklar	Çok seyrek	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Astım, bronkospazm, dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Dispepsi, diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı, flatulans, konstipasyon, melana, hematemez, gastrointestinal hemoraji
	Yaygın olmayan	Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon
	Çok seyrek	Pankreatit
	Bilinmiyor	Kolit ve Crohn hastalığı alevlenmesi
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın olmayan	Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu
	Seyrek	Karaciğer bozukluğu
	Çok seyrek	Hepatik yetmezlik
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker, kaşıntı, purpura, anjiyoödem, fotosensitivite reaksiyonu
	Çok seyrek	Deri reaksiyonlarının şiddetli formları (ör. eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu dahil büllöz reaksiyonlar ve toksik epidermal nekroliz)
	Bilinmiyor	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Çeşitli formlarda nefrotoksisite (ör. tubulo-interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
	Seyrek	Ödem

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 semptomların ortaya çıkma riski vardır. 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 hafif- orta derece intoksikasyona yol açmıştır. 1,5 yaşında bir çocukta 2,8-4 gram ve 6 yaşında bir çocukta 6 gram ciddi intoksikasyona, bir erişkinde 8 gram orta derece intoksikasyona ve bir erişkinde 20 gramdan fazla bir doz çok ciddi intoksikasyona yol açmıştır. 16 yaşındaki bir gençte uygulanan 8 gram böbreği etkilemiştir ve bir gence alkolle birlikte verilen 12 gram akut tübüler nekroz ile sonuçlanmıştır.
Semptomlar
Ön planda 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. Hipotermi ve erişkin respiratuar distres sendromu nadir olarak bildirilmiştir. Ciddi zehirlenmelerde Metabolik asidoz oluşabilir.
Tedavi
Gerekli ise mide yıkanır, karbon verilir. Gastrointestinal problemler varsa antiasit verilir. Hipotansiyon varsa, intravenöz sıvı ve gerekirse inotropik destek sağlanır. Yeterli diürezi 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

Etki mekanizması
BRUFEN®, non-steroidal antienflamatuar 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 yaygın olarak 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 temel 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

Pediyatrik 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

Kısa ürün bilgisinde yer almakta olan bilgiler dışında güvenlilik değerlendirmesine ilişkin önemli klinik öncesi veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz
Kroskarmeloz Sodyum
Laktoz Monohidrat (*sığır kaynaklı)
Kolloidal susuz silika
Sodyum lauril Sülfat
Magnezyum Stearat
Hipromelloz 6 mPa.s
Hipromelloz 5 mPa.s
Talk, Ph.Eur.
Titanyum Dioksit
Saf Su*
Endüstriyel Metile İspirto*

* Bitmiş üründe bulunmaz.

6.2 Geçimsizlikler
Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü
36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
Serin ve kuru bir yerde, 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
20 ve 30 film tabletlik PVDC/fol/Al/fol blisterlerde.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.,
Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,
Kelif Plaza, Kat: 12-20, 34768 Ümraniye –İstanbul

Tel: 0216 636 06 00
Faks: 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

126/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.02.2009
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ