

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KİDYFEN pediatrik süspansiyon

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
%70'lik sorbitol çözeltisi	500 mg
Gliserin	500 mg
Sodyum benzoat	12.5 mg
Metil hidroksi benzoat	5 mg
Propil hidroksi benzoat	2.5 mg
Gün batımı sarısı (E110)	0.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon

Turuncu renkli, portakal kokulu homojen süspansiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Çocuklar

KİDYFEN,

- 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,
- Jüvenil romatoid artritinin semptom ve bulgularının tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Çocuklar:

İbuprofenin günlük dozu bölünmüş dozlar halinde vücut ağırlığı başına 20-30 mg/kg'dır. Bu doz, süspansiyonun aşağıdaki gibi kullanılmasıyla sağlanabilir:

Yaş	Doz	Sıklık
6 ay - 1 yaş (7 kg'dan ağır olmak koşulu ile)	2.5 ml (50 mg)	Günde 3 defa
1 - 2 yaş	2.5 ml (50 mg)	Günde 3-4 defa
3 - 7 yaş	5 ml (100 mg)	Günde 3-4 defa
8 - 12 yaş	10 ml (200 mg)	Günde 3-4 defa

Dozlar, günde 4 defaya kadar 6 saatte bir verilmelidir.

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

Yetişkinler:

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 gerekli olan en düşük etkin dozun en kısa sürede kullanılması ile en aza indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Ağız yoluyla alınır.

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

Etkisinin hızlı başlaması için doz aç karnına alınabilir. Mide duyarlılığı olan hastaların ibuprofeni yemekle birlikte alması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / karaciğer / kalp yetmezliği:

Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Doz hastaya göre ayarlanmalıdır. Bu hastalarda doz mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Ağırlığı 7 kg'dan az olan çocuklarda önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Bu hasta grubunda NSAİİ kullanımıyla ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi istenmeyen etki sıklığı artmaktadır. Eğer yaşlı hastalarda NSAİİ kullanılması gerekiyorsa mümkün olabilecek en küçük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İbuprofen'e ya da ilacın içindeki bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- KİDYFEN, astım, ürtiker geçirmiş ya da aspirin veya diğer NSAİİ'leri aldıktan sonra alerjik tipte reaksiyonlar gösteren hastalara verilmemelidir. Bu tip hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilatik benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir.
- Hamileliğin son 3 ayı
- Ağır karaciğer yetmezliği
- Ağır böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon < 30 ml/dk.)
- Kanama eğiliminde artış
- Önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunan hastalar.
- Önceden geçirilmiş veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı, rekürren peptik ülser veya gastrointestinal kanama (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama epizodu şeklinde tanımlanan)
- Şiddetli kalp yetmezliği (NYHA Sınıf IV)
- Koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası dönem

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk:

- NSAİ ilaçlar 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.
- KİDYFEN, koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisinde peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) risk:

- NSAİ ilaçlar kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI istenmeyen etki riskinde artışa yol açarlar. Bu istenmeyen etkiler herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

GENEL

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

KİDYFEN bronşiyal astımı olan veya önceden bronşiyal astım geçirmiş olan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu gibi hastalarda ibuprofenin bronkospazma neden olduğu bildirilmiştir.

KİDYFEN geçmişlerinde peptik ülserasyon veya 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.

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

Siklo-oksijenaz/prostaglandin sentezini baskılayan ilaçların ovülasyonu etkileyerek kadınlarda fertilitiyi bozabildiğine ilişkin bazı kanıtlar mevcuttur. Bu etki tedavi bırakıldıktan sonra geri dönüşlüdür.

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi KİDYFEN enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

Anafilaktoid reaksiyonların meydana geldiği durumlarda acil yardım istenmelidir.

KARDİYOVASKÜLER ETKİLER

Kardiyovasküler trombotik olaylar

Çeşitli COX-2 seçici ve seçici olmayan NSAİİ'lerle üç yıla kadar süreyle yapılan klinik çalışmalarda, ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde ölümcül olabilecek artışlar olduğu gösterilmiştir. COX-2 seçici ve seçici olmayan bütün NSAİİ'ler aynı riski taşıyabilir.

Bilinen bir KV hastalığı olan ya da KV hastalık için risk faktörleri taşıyan hastalar daha büyük risk altında olabilir. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda advers KV olaylar ile ilgili potansiyel riski en aza indirmek için, etkili olan en düşük dozlar mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar, daha öncesinde KV semptomlar görülmemişse bile bu tip durumların gelişimine karşı her zaman hazırlıklı olmalıdır. Hastalar ciddi KV olayların belirti ve/veya semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve bu tip olaylar meydana geldiği takdirde yapılması gerekenler açıklanmalıdır.

Eş zamanlı aspirin kullanımının NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi KV trombotik olaylar ile ilgili artmış riski azalttığına dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirinin NSAİİ ile eş zamanlı kullanılması, ciddi GI olaylarla ilgili riski artırmaktadır (Bkz. Gastrointestinal etkiler).

Koroner arter bypass grefti (CABG) cerrahisinden sonraki ilk 10-14 gün içinde görülen ağrının tedavisinde COX-2 seçici NSAİİ kullanımının araştırıldığı, kontrollü olarak gerçekleştirilen iki büyük klinik çalışmada, miyokard enfarktüsü ve inme insidansının arttığı saptanmıştır (bkz. Kontrendikasyonlar).

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

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

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

Hipertansiyon

İbuprofen de dahil olmak üzere NSAİİ'ler yeni hipertansiyon başlangıcına ya da var olan hipertansiyon durumunun kötüleşmesine yol açabilir; bu durumların ikisi de kardiyovasküler olay insidansının artmasına katkıda bulunabilir. Tiazid ya da kıvrım diüretikleri alan hastalarda NSAİİ kullanımı, bu tedavilere yanıtın bozulmasına neden olabilir.

İbuprofen de dahil olmak üzere NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisine başlanırken ve tedavi sırasında kan basıncı yakından takip edilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem

NSAİİ alan hastaların bazılarında sıvı tutulumu ve ödem gözlenmiştir. KİDYFEN sıvı tutulumu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

GASTROİNTESTİNAL ETKİLER

Ülserasyon, kanama ve perforasyon riski

İbuprofen de dahil olmak üzere NSAİİ'ler, ölümcül olabilen enflamasyon, kanama, ülser, mide, ince bağırsak ya da kalın bağırsakta perforasyon gibi ciddi gastrointestinal (GI) advers etkilere sebep olabilirler. 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 reçetelenmelidir. 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.

NSAİİ tedavisi gören hastalarda olası bir gastrointestinal advers etki riskini minimize etmek için, en küçük etkin doz mümkün olabilecek en kısa süre boyunca kullanılmalıdır. 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.

Gastrointestinal kanama riski, ülserasyon ya da perforasyon, ülser öyküsüne sahip hastalarda (özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ise) ve yaşlılarda, artan ibuprofen dozlarında daha yüksektir. Bu hastalarda tedaviye mümkün olan en düşük doz ile başlanmalıdır. Bu hastalarda ve düşük doz aspirinin veya gastrointestinal riski arttırması olası diğer ilaçların eş zamanlı kullanılması gereken hastalarda koruyucu ajanlar (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri gibi) ile kombine tedavi üzerinde düşünölmelidir.

Artan ülserasyon veya kanama riski sebebiyle, ibuprofenin siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif inhibitörlerini de içeren diğer NSAİİ'ler ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar (özellikle de yaşlı hastalar) tedavinin başlangıç dönemlerinde, olağan dışı herhangi bir abdominal semptomu (özellikle gastrointestinal kanama) bildirmelidir.

Oral kortikosteroidler, antikoagölanlar (varfarin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri veya aspirin gibi antitrombositer ilaçlar) gibi ülserasyon veya kanama riskini arttırabilecek ilaçlarla birlikte uygulanan tedavilerde dikkatli olunmalıdır.

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

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

Böbrekler üzerindeki etkiler

Önemli ölçüde dehidratasyonu olan hastalarda ibuprofen tedavisi başlatılırken dikkatli olunmalıdır. Dehidratasyonu olan çocuklarda ve adolesanlarda böbrek yetmezliği riski bulunmaktadır.

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, uzun dönemli ibuprofen uygulaması renal papiller nekroz ve başka patolojik renal değişiklikler ile sonuçlanmıştır.

Renal toksisite ayrıca renal prostaglandinlerin, renal perfüzyonun sürdürülmesinde kompensatuvar rol oynadığı hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ uygulaması prostaglandin sentezinde 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 (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri alanlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmesini sağlar.

İleri böbrek yetmezliği:

Kontrollü klinik çalışmalarda ibuprofenin ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Dolayısıyla ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda KİDYFEN kullanımı önerilmemektedir. Eğer KİDYFEN tedavisine başlanmalıysa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından takibi önerilir.

Respiratuvar etkiler

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

İstisnai olarak, ciddi deri ve yumuşak doku komplikasyonların orjininde varisella olabilir. Bugüne kadar, bu enfeksiyonların kötüleşmesinde NSAİİ'lerin rolünün katkısı göz ardı edilememektedir. Bu nedenle varisella söz konusu ise KİDYFEN kullanılmamalıdır.

Aseptik menenjit

İbuprofen tedavisindeki hastalarda nadiren aseptik menenjit gözlenmiştir. Bu durum sistemik lupus eritematosus ve ilişkin bağ dokusu hastalıkları bulunan hastalarda daha büyük bir olasılık oluşmasına rağmen altta yatan kronik hastalığı olmayanlarda da aseptik menenjit bildirilmiştir.

Deri reaksiyonları

Çok ender durumlarda NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak, eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere, bazıları ölümcül olan ağır deri reaksiyonları bildirilmiştir. Hastalarda bu tür reaksiyon riskinin, tedavinin erken dönemlerinde en yüksek olduğu görülmektedir. Olguların büyük bir çoğunluğunda reaksiyonun ortaya çıkışı, tedavinin ilk ayı içinde olmuştur. Deri döküntüleri, mukozal lezyonlar ya da diğer aşırı duyarlılık bulguları belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir.

ÖNLEMLER

Genel

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

İbuprofenin [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanılabilirliğini azaltabilir.

Hepatik etkiler

İbuprofen de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'lerle yapılan klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST'de anlamlı yükselmeler (normalin üst limitinin yaklaşık üç veya daha fazla katında) bildirilmiştir. Ayrıca, bazıları ölümlü sonuçlanmak üzere sarılık, fulminant hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği de dahil şiddetli karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliğine işaret eden belirti ve/veya semptomlar gösteren veya karaciğer test değerleri anormal olan bir hasta, KİDYFEN tedavisi sırasında daha şiddetli bir karaciğer reaksiyonunun gelişmesine karşı değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığına işaret eden klinik belirti ve semptomların gelişmesi veya sistemik belirtilerin (örneğin, eozinofili, döküntü, vb.) meydana gelmesi halinde, KİDYFEN tedavisi kesilmelidir.

Hematolojik etkiler

İbuprofen de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya bariz Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. İbuprofen de dahil olmak üzere NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu gösterirlerse, hemoglobin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür.

Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon

değişikliklerinden advers şekilde etkilenebilecek hastalar ibuprofen kullanımında dikkatle izlenmelidir.

Önceden var olan astım

Astım hastalarının aspirine duyarlı astımı olabilir. Aspirine duyarlı astım hastalarında aspirin kullanımı, fatal olabilecek derecede şiddetli bronkospazma yol açabilir. Bu gibi aspirine duyarlı hastalarda aspirin ve diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyonlar bildirildiği için, aspirine bu çeşit bir duyarlılığa sahip hastalar KİDYFEN kullanmamalı ve önceden var olan astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Laboratuvar testleri

Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun dönemli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal hastalıklar ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa veya anormal karaciğer testleri ısrarcı olur ya da kötüleşirse KİDYFEN kesilmelidir.

Yardımcı maddeler

KİDYFEN her bir ölçeğinde (5 ml) 3.3 gram sukroz içerir. Bu durum, diabetes mellitus hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

KİDYFEN her bir ölçeğinde (5 ml) 0.5 gram sorbitol (E420) içerir. Bu nedenle nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

KİDYFEN her bir ölçeğinde (5 ml) 0.5 gram gliserin içerir. Gliserin yüksek dozlarda (> 10 g) baş ağrısı, mide bulantısı ve ishale sebebiyet verebilir.

Küçük bir grup insan bu üründe bulunan günbatımı sarısı (E110) veya sodyum benzoata alerjik olabilir. Alerjik reaksiyonlar seyrek fakat aspirine alerjik olan kişilerde E110 ile alerjik reaksiyon yaygındır. Aspirine alerjik kişiler KİDYFEN kullanmamalıdır. Sodyum benzoat, yeni doğan bebeklerde sarılık riskini arttırabilir.

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

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İbuprofen ile aşağıdaki ajanların kombinasyonundan kaçınılmalıdır:

Antikoagülanlar (dikumarol grup, varfarin): Deneysel çalışmalar, ibuprofenin, varfarinin kanama süresine olan etkilerini güçlendirdiğini göstermektedir. NSAİİ'ler ve dikumarol grubu ilaçlar CYP 2C9 enzimi ile metabolize olmaktadır. NSAİİ'ler varfarin gibi antikoagülanların etkisini artırabilir.

Varfarin ve NSAİİ'lerin GI kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir. İki ilacı birlikte alan kullanıcılardaki ciddi GI kanama riski ilaçlardan sadece birini kullananlardan daha yüksektir.

Tiklopidin: NSAİİ'ler, trombosit fonksiyonunun inhibisyonundan dolayı tiklopidin ile kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

Metotreksat: NSAİİ'ler, metotreksatın tübuler sekresyonunu inhibe eder ve sonuç olarak azalan metotreksat klerensi ile bazı metabolik etkileşimler meydana gelebilir. Bu nedenle, metotreksat ile yapılan yüksek dozlu tedavide NSAİİ'lerin reçete edilmesinden kaçınılmalıdır.

NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini rekabetçi şekilde inhibe ettikleri bildirilmiştir. Bu, metotreksat toksisitesini artırabileceklerine işaret etmektedir. NSAİİ'ler metotreksatla eş zamanlı kullanılırken dikkat edilmelidir.

Aspirin (asetilsalisilik asit): Asetilsalisilik asit ve ibuprofenin birlikte uygulanması, artan advers etki potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir. Deneysel veriler, eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin, düşük doz asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler bulunmasına rağmen, ibuprofenin uzun süreli ve sürekli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

İbuprofen aspirinle alındığında protein bağlama oranı azalırken serbest ibuprofen klirensi değişiklik göstermez. Bu etkileşimin klinik anlamlılığı bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi KİDYFEN'in aspirinle eş zamanlı kullanımı advers etkilerde artış potansiyeli nedeniyle genellikle önerilmemektedir.

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

Mifepriston: Asetilsalisilik asit dahil NSAİİ'lerin antiprostaglandin özelliklerinden dolayı teorik olarak tıbbi ürünün etkililiğinde azalma meydana gelebilir. Sınırlı miktardaki kanıt, prostaglandin ile aynı gün uygulanan NSAİİ'lerin, mifepriston veya prostaglandinin servikal olgunlaşmaya olan etkilerini olumsuz şekilde etkilemediğini ve gebeliğin tıbben sonlandırılmasının klinik etkililiğini azaltmadığını göstermektedir.

Sülfonilüre: NSAİİ'ler sülfonilüre grubu ilaçların etkilerini potansiyalize edebilirler. Sülfonilüre tedavisi görmekte olan hastalarda ibuprofen kullanımı ile çok seyrek hipoglisemi rapor edilmiştir.

Zidovudin: NSAİİ'ler zidovudin ile beraber verildiğinde hematolojik toksisite riskinde artış olabilir. Eş zamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hematoma ve hemartroz riskinde artış bildirilmiştir.

Alkol: Kanama gibi önemli gastrointestinal yan etki riskleri artabileceğinden dolayı ibuprofen ve alkolün birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

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

İbuprofenin aşağıdaki ajanlar ile kullanılması durumunda doz ayarlaması gerekebilir:

Antihipertansifler (ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta-blokerler, diüretikler ve pulmoner hipertansiyonda kullanılan ilaçlar (endotelin reseptör antagonistleri, bosentan)): NSAİİ'ler, antihipertansif etkiyi azaltabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Seçici COX-2 inhibitörleri dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II antagonistleri aynı zamanda uygulandığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda (örn. dehidrate veya yaşlı hastalar) genellikle reversibl olmak üzere akut böbrek yetmezliğinde artan bir risk söz konusudur. Bu nedenle, özellikle yaşlı hastalar olmak üzere böbrek yetmezliği olan hastalara bu kombinasyon dikkatli uygulanmalıdır. Kombinasyon tedavisi başladıktan sonra ve tedavi sırasında hastalar, düzenli aralıklarla yeterli şekilde hidrate edilmeli ve böbrek fonksiyonu kontrol edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

ADE-inhibitörleri: NSAİİ'lerin ADE-Inhibitörlerinin antihipertansif etkileri azaltabileceğini düşündüren raporlar mevcuttur. Bu etkileşim, NSAİİ'lerle eş zamanlı ADE inhibitörü alan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Diüretikler (tiyazid, tiyazid benzeri diüretikler ve kıvrım diüretikleri): NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini arttırabilir. NSAİİ'ler, muhtemelen prostaglandin sentezinin inhibisyonundan dolayı furosemid ve bumetanidin diüretik etkisini giderebilmektedir. Ayrıca tiyazidlerin antihipertansif etkisini de azaltabilmektedir. NSAİİ'ler ile eş zamanlı tedavi süresince hastalar, böbrek yetmezliğinin işaretleri açısından dikkatle izlenmeli ve diüretik etkililiğın devam ettiğı konusunda emin olunmalıdır.

Aminoglikozitler: NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir (özellikle preterm bebeklerde).

Furosemid: Klinik alışmalar ve pazarlama sonrası gözlemlerde, ibuprofen'in bazı hastalarda furosemid ve tiazidlerin natriüretik etkilerini azaltabildiğı gözlenmiştir. Bu etkiler, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonunu bağlamaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı tedavilerde; hasta, renal bozukluk belirtileri için ve diüretik etkinlikten emin olmak için yakından gözlenmelidir.

Lityum: İbuprofen, lityum serum seviyelerinin azalması sonucunda lityumun renal klerensini düşürmektedir. Serum lityum seviyeleri sık şekilde kontrol edilmedikçe ve lityum dozunda olası bir azaltma yapılmadıkça bu kombinasyonun uygulanmasından kaçınılmalıdır. NSAİİ'ler, lityumun eliminasyonunu azaltabilirler.

NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde yükselme ve renal lityum klirensinde azalmalara neden olmaktadır. Lityum için minimum konsantrasyon artışı %15, renal klirens azalması ise %20'dir. Bu etkiler, NSAİİ'nin renal prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlanmaktadır. Bu nedenle NSAİİ'ler ve lityum eş zamanlı kullanıldığında hastalar lityum toksisitesi ihtimaline karşı dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri, SSRI (örn. paroksetin, fluoksetin, sertralin): SSRI'ler ve NSAİİ'lerin her ikisi de, örneğın gastrointestinal kanaldan kaynaklanan, kanama riskinde artışa neden olmaktadır. Bu risk kombinasyon tedavisi durumunda artmaktadır. Söz konusu mekanizma muhtemelen, serotoninin trombositlerdeki geri alımının azalması ile ilişkilidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Siklosporin: Prostatiklinin böbrekteki azalan sentezinden dolayı, NSAİİ'ler ve siklosporinin eş zamanlı uygulanmasının artan nefrotoksisite riskine neden olduğı düşünölmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın şekilde izlenmelidir.

Kaptopril: Deneysel çalışmalar, ibuprofenin, kaptoprilin sodyum atılımına olan etkisine ters yönde etki ettiğini göstermektedir.

Kolestiramin: İbuprofen ile kolestiraminin eş zamanlı uygulanması, ibuprofen absorpsiyonunu geciktirmekte ve azaltmaktadır (%25 oranında). Bu ilaçlar en az 2 saat arayla alınmalıdır.

Takrolimus: NSAİİ'ler takrolimus ile beraber verildiğinde nefrotoksisite riskinde olası bir artış beklenebilir. Prostaglandinlerin böbrekteki azalan sentezinden dolayı, NSAİİ'ler ve takrolimusun eş zamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden olduğu d ş n lmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın şekilde izlenmelidir.

Metotreksat: Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda, metotreksat ile yapılan düşük dozlu tedavi ile ilişkili olarak, NSAİİ'ler ve metotreksat arasındaki potansiyel etkileşim riski göz önüne alınmalıdır. Kombinasyon tedavinin uygulanması halinde böbrek fonksiyonu izlenmelidir. Metotreksatın plazma seviyelerindeki artışın sonucu olarak toksisite meydana gelebileceği için, 24 saat içinde hem NSAİİ hem de metotreksat verilmesi halinde dikkatli olunmalıdır.

Kortikosteroidler: NSAİİ'ler ile gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış.

Antitrombotik ajanlar ( rn. klopidogrel): NSAİİ'ler ile gastrointestinal kanama riskinde artış görülebilir.

CYP2C9 inhibitörleri: İbuprofenin, CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, ibuprofene (CYP2C9 substratı) maruziyeti arttırabilir. Vorikonazol ve flukonazol (CYP2C9 inhibitörleri) ile yapılan bir çalışmada, yaklaşık %80-100 oranında artmış bir S(+)-ibuprofen maruziyeti gösterilmiştir. Özellikle yüksek dozdaki ibuprofenin vorikonazol veya flukonazol gibi potent CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması durumunda, ibuprofen dozunun düşürülmesi d ş n lmelidir.

Bitkisel ekstr ler: Ginkgo biloba, NSAİİ kullanımına bağlı kanama riskini potansiyalize edebilir.

Kinolon türevi antibiyotikler: Deneysel hayvanlardan elde edilen veriler, NSAİİ'lerin, kinolon antibiyotikleriyle ilişkili konvulsiyon riskini arttırabileceğine işaret etmektedir. NSAİİ ve kinolonları birlikte alan hastalarda konvulsiyon oluşma riski artabilir.

Etkileşim  alışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C/D (3. trimester)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Siklo-oksijenaz/prostaglandin sentezini baskılayan ilaçların ovülasyonu etkileyerek kadınlarda fertilitiyi bozabildiğine ilişkin bazı kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle gebe kalmayı düşünen kadınlarda ibuprofen kullanımı önerilmez. İbuprofenin fertilité üzerine olan bu etkisi, tedavi bırakıldıktan sonra geri dönüşlüdür.

Gebe kalmayı planlayan kadınlarda ibuprofen kullanılması durumunda, uygulanacak dozun mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması gerekmektedir.

İbuprofenin oral kontraseptiflerin etkililiğini azalttığına dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyonik/fetal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, erken gebelikte prostoglandin sentezi inhibitörünün kullanımı sonrasında düşük yapma, kardiyak malformasyon ve gastroşiz riskinin arttığını göstermektedir. Deney hayvanlarında, prostaglandin sentez inhibitörü uygulanmasının, implantasyon öncesi ve sonrası düşüklere ve embriyo/fetal letalitenin artmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentez inhibitörü uygulanan hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların insidanslarında artış olduğu bildirilmiştir.

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

Gebeliğin üçüncü trimesterinde, tüm prostaglandin sentez 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 sentez 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.

Sonuç olarak, ibuprofen gebeliğin üçüncü trimesteri boyunca kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Mevcut kısıtlı çalışmalarda, ibuprofen süte çok düşük konsantrasyonlarda geçmiştir ve süt emen bebeği olumsuz etkilemesi olasılığı düşüktür. Yine de, ibuprofenin emziren annelerde kullanılması önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

İbuprofen kullanımı fertilitéyi olumsuz yönde etkileyebilir, bu nedenle gebe kalmayı düşünen kadınlarda kullanımı önerilmez. Gebe kalma zorluğu yaşayan veya kısırlık incelemesinden geçen kadınlarda ibuprofen alımının durdurulması düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KİDYFEN, sersemlik, rahavet, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Eğer bu istenmeyen etkiler görülürse, hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Oral ibuprofen için bildirilen advers olayların paterni, diğer NSAİİ'ler ile bildirilenlere benzer niteliktedir.

İbuprofen ile ilişkisi en azından olası bulunan advers etkiler, MedDRA sıklık konvensiyonu ve sistem organ sınıfı ile sıklık derecelerine göre aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Rinit
	Seyrek	Aseptik menenjit (Bkz. Bölüm 4.4)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Lökopeni, trombositopeni, nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	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
	Seyrek	Tinnitus, vertigo
Kardiyak hastalıklar	Bilinmiyor	Kardiyak yetmezlik, miyokard infarktüsü (Bkz. Bölüm 4.4)
Vasküler hastalıklar	Bilinmiyor	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

Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın olmayan	Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu
	Seyrek	Hepatik hasar
	Çok seyrek	Hepatik yetmezlik
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker, kaşıntı, purpura, anjiyoödem, ışığa duyarlı reaksiyon
	Çok seyrek	Deri reaksiyonlarının şiddetli formları (örn: Stevens-Johnson sendromu dahil büllöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme)
Böbrek ve idrar hastalıkları	Yaygın olmayan	Çeşitli formlarda nefrotoksisite (örn: tubulointerstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
	Seyrek	Ödem

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozlarda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımı ile arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard infarktüsü ya da inme, bkz. Bölüm 4.4) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Özellikle yaşlı hastalarda gastrointestinal ülserler, perforasyon veya kanama bazen ölümcül olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

İbuprofen, trombosit agregasyonunun reversibl inhibisyonu nedeniyle kanama süresinin uzamasına neden olabilir.

Aseptik menenjitin bildirildiği vakaların çoğunda, altta yatan bazı otoimmün hastalık formları (özellikle sistemik lupus eritematozus ve benzer bağ doku hastalıkları) görülmektedir.

NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin yanı sıra ülseratif kolitin kötüleşmesi ve Crohn hastalığı bildirilmiştir.

İstisnai olarak, varisella ile ilişkili deri ve bağ dokusunun ciddi enfeksiyöz komplikasyonlarının meydana geldiği bildirilmiştir. Enfeksiyon ile ilişkili enflamasyonların (örn: nekrotizan fasit gelişimi gibi) alevlenmesinin NSAİİ'lerin kullanımı ile örtüştüğü tarif edilmiştir.

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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 bulunmaktadır. 15 aylık bir çocukta 560 mg/kg'lık bir doz ciddi intoksikasyona, 6 yaşında bir çocukta 3.2 gram hafif-orta derece intoksikasyona, 1,5 yaşında bir çocukta 2.8-4 gram ve 6 yaşında bir çocukta 6 gram ciddi intoksikasyona (gastrik lavaj sonrası olmasına rağmen), bir erişkinde 8 gram orta derece intoksikasyona ve bir erişkinde 20 gramdan fazla bir doz çok ciddi intoksikasyona neden olmuştur. 16 yaşındaki bir çocukta 8 gram ibuprofen böbreği etkilemiştir ve bir ergende alkol ile birlikte alınan 12 gram ibuprofen akut tübüler nekroz ile sonuçlanmıştır.

Semptomlar

Ön planda görülen semptomlar bulantı, karın ağrıları ve kusma (kanlı olabilir) gibi gastrointestinal semptomlar ve baş ağrısı, kulak çınlaması, konfüzyon ve nistagmudur. Yüksek dozlarda bilinç kaybı, konvülsiyonlar (genellikle çocuklarda) görülebilir. Bradikardi, taşikardi ve hipotansiyon gibi kardiyovasküler toksisite semptomları bildirilmiştir. Metabolik asidoz, hipernatremi, böbrek etkileri ve hematüri görülebilir. Belirgin yüksek dozlarda, böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı meydana gelmesi olasıdır. Hipotermi ve ARDS nadir olarak bildirilmiştir.

Tedavi

Gerekli ise mide yıkanır, karbon verilir. Gastrointestinal problemler varsa antiasidler verilir. Hipotansiyon durumunda, intravenöz sıvı ve gerekirse inotropik destek verilir. Yeterli diürez sağlanmalıdır. Asit-baz ve elektrolit bozuklukları düzeltilmeli ve diğer semptomatik tedaviler uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar

ATC kodu: M01AE01

İbuprofen analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik aktiviteye sahip bir propiyonik asit türevidir. İbuprofenin terapötik etkilerinin siklo-oksijenaz izo enzimleri (COX-1 ve COX-2) üzerindeki non-selektif inhibitör etkisinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. İbuprofen, bu inhibitör etkiye bağlı olarak, prostaglandin sentezinde belirgin bir düşme oluşturur.

DeneySEL veriler eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini engelleyebildiğini göstermektedir. Bir çalışmada, hızlı salımlı asetilsalisilik asidin dozundan (81 mg) önceki 8 saat içinde veya dozdan sonraki 30 dakika içinde tek doz 400 mg ibuprofen alındığında asetilsalisilik asidin tromboksan veya trombosit agregasyonunun oluşumunda etkisinin azaldığı gözlenmiştir. Ancak bu verilerdeki kısaltmalar ve *ex vivo* verilerin klinik durumları değerlendirmedeki belirsizlikleri, düzenli ibuprofenin kullanımı konusunda kesin sonuçlara varılamayacağını göstermektedir ve arasıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İbuprofen, %80-90 oranında biyoyararlanım ile gastrointestinal kanaldan hızlıca emilir. Uygulamadan sonra 1-2 saat içerisinde doruk serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Gıda ile birlikte alındığında, aç karnına alındığı duruma göre doruk serum konsantrasyonları daha düşük olur ve bu düzeye daha yavaş ulaşılır. Gıda, toplam biyoyararlanımı önemli ölçüde etkilemez.

Dağılım:

İbuprofen, plazma proteinlerine büyük oranda bağlanır (%99) ve erişkinlerdeki dağılım hacmi yaklaşık 0.12 – 0.2 L/kg olmak üzere düşüktür.

Biyotransformasyon:

İbuprofen, tercihen CYP2C9 olmak üzere sitokrom P450 ile karaciğerde 2-hidroksiibuprofen ve 3-karboksiibuprofen olarak iki primer inaktif metabolitine hızlıca metabolize olur. İlacın oral yoldan alınmasını takiben, ibuprofenin oral dozunun %90'ından biraz daha az bir miktarı, idrarda oksidatif metabolitler ve bunların glukuronik konjugatları halinde görülür. İbuprofenin çok az miktarı değişmeden idrarda atılır.

Eliminasyon:

İbuprofenin böbrekler yoluyla atılımı hızlı ve tamdır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. İbuprofenin atılımı son dozdan sonra 24 saat içinde hemen hemen tamamlanır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlılar:

Böbrek yetmezliğinin olmadığı durumda, genç ve yaşlı hastalar arasında farmakokinetik profil ve üriner atılımda yalnızca minör ve klinik olarak anlamlı olmayan farklar görülmektedir.

Çocuklar:

1 yaş ve üzerindeki çocuklarda ağırlığa göre ayarlanmış dozun (5 mg/kg-10 mg/kg vücut ağırlığı) uygulanmasını takiben sistemik ibuprofen maruziyetinin erişkinlerdekine benzer olduğu görülmektedir. 3 aylık ila 2,5 yaşındaki çocuklarda, 2,5 ila 12 yaşındaki çocuklardakinden daha yüksek dağılım hacmi (L/kg) ve klerens (L/kg/sa) görülmüştür.

Böbrek yetmezliği:

Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda bağlanmamış (S)-ibuprofenin arttığı, (S)-ibuprofen için daha yüksek Eğri Altında Kalan Alan (EAA) değerlerinin olduğu ve enantiyomerik EAA (S/R) oranlarının arttığı bildirilmiştir.

Diyaliz uygulanan son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda, ibuprofenin ortalama serbest fraksiyonu yaklaşık %3 iken, sağlıklı gönüllülerde yaklaşık %1 olmuştur. Ağır böbrek yetmezliği ibuprofen metabolitlerinin birikmesine neden olabilir. Bu etkinin anlamı bilinmemektedir. Metabolitler hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede karaciğer yetmezliğinin eşlik ettiği alkolik karaciğer hastalığı, farmakokinetik parametrelerde önemli bir değişikliğe neden olmamıştır.

Rasemik ibuprofen ile tedavi edilen orta dereceli karaciğer yetmezliği olan siroz hastalarında (Child Pugh skoru 6-10), yarılanma ömrünün ortalama 2 kat uzadığı ve enantiyomerik AUC (S/R) oranının sağlıklı gönüllülere göre anlamlı oranda daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum, (R)-ibuprofenin aktif (S)-enantiyomere metabolik çevrilmesinin azaldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Tür	Cinsiyet	Doz aralığı (mg/kg)	Etkisiz mak. düzey (mg/kg)	Bariz etkili min. doz (mg/kg)	Mak. non-letal doz (mg/kg)	Min. letal doz (mg/kg)	Non-fetal mak. doz (mg/kg)
Fare (oral)	E	200-1600	200	400	200	400	800
Fare (ip)	E	100-1600	100	200	100	200	800
Sıçan (oral)	E	400-1600	400	800	800	1600	1600
Sıçan (sc)	E	400-1600	800	1600	800	1600	1600

Kronik toksisite:

Tek sürekli patolojik bulgu olarak gastrointestinal sistem ülserasyonu gözlenmiştir. Bu bulguya rastlanan en düşük günlük dozlar farede 300 mg/kg, sıçanda 180 mg/kg, maymunda 100 mg/kg, köpekte 8 mg/kg'dır. Gastrointestinal hasar görülme düzeyi sıçanda 6 ay süre ile günde 60 mg/kg ve farede 90 gün süre ile günde 75 mg/kg olarak bulunmuştur. Bir çalışmada 2 yılın sonunda sıçanda renal papiler değişiklikler bulunmuştur. Bu bulgular, non-steroidal antienflamatuarlar için tipiktir ve insanlarda anlamlılığı şüphelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

%70 Sorbitol çözeltisi

Gliserin

Sitrik asit monohidrat

Sodyum benzoat

Metil hidroksibenzoat

Propil hidroksibenzoat

Agar

Kaolin

Tween 80

Portakal aroması

FD&C Yellow No:6 (Gün batımı sarısı, E110)

Distile su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda 100 mL'lik renkli cam ŐiŐede, 5 mL'lik ölçek ile birlikte.

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

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Helba İlaç İ ve DıŐ San. Tic. Ltd. Őti.

Yenibosna Merkez Mah. 29 Ekim Cad.

İstanbul Vizyon Park A1 Plaza No: 17/1

Bahçelievler / İstanbul

Tel: 0212 465 09 46

Faks: 0212 465 09 47

E-posta: helba@helba.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: ---

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ
