KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRAVEX 400 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Her bir kapsülde;

İbuprofen	400 mg

Yardımcı maddeler

Her bir kapsülde;

Sorbitol/sorbitan anidrisorb 85/70/00	57,751 mg
Potasyum hidroksit	97,730 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için yumuşak kapsül

Berrak, renksiz çözelti içeren mavi renkli şeffaf oval yumuşak kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

Sadece oral ve kısa süreli kullanım içindir. 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).

Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklar:

12 ila 18 yaş arasındaki çocuk ve adölesanlarda 3 günden fazla kullanım gerekirse veya semptomlar kötüleşirse doktora danışılmalıdır.

18 yaşından büyük yetişkinlerde semptomları rahatlatmak için gerekli olabilecek en kısa sürede minimum etkili doz kullanılmalıdır. Eğer semptomlarda düzelme gözlenmez veya kötüleşirse, ya da 10 günden daha fazla süreyle kullanım gerekirse doktora danışılmalıdır.
İhtiyaca göre günde 3 kez 1 kapsül alınır.
Dozlar arasında en az 4 saat olmalıdır ve 24 saat içinde 3 kapsül (1200 mg) aşılmamalıdır.

Uygulama şekli

- BRAVEX ağız yoluyla alınır. BRAVEX bir bardak su ile beraber aç veya tok karnına alınabilir. Yine de, çok az kişi BRAVEX ile hafif hazımsızlık yaşayabilir. Eğer böyle bir durum gelişirse kapsüllerin bir miktar yiyecek veya süt ile alınması yardımcı olabilir.
- Ağız boğaz irritasyonunun engellenmesi için kapsüller çiğnenmeden, parçalanmadan, bütün olarak bir bardak su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer/kalp yetmezliği

BRAVEX kullanımı böbrek fonksiyonlarında bozulmayla sonuçlanabilir. Ciddi Böbrek, kalp veya karaciğer rahatsızlığı varsa kullanmadan önce doktora danışılmalıdır. Bu hastalarda doz mümkün olan en düşük seviyede tutulmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4)

Pediyatrik popülasyon

12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz.

Geriyatrik popülasyon

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

4.3. Kontrendikasyonlar

BRAVEX; ibuprofen'e ve/veya içerdiği yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir.

BRAVEX aspirin veya diğer NSAİİ içeren ilaçların kullanımı ile astım krizi, ürtiker, rinit veya alerjik reaksiyonlar gözlenen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlar gözlenmiştir.

BRAVEX, önceden geçirilmiş veya aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı, rekürran peptik ülser veya gastrointestinal kanama (belirgin ülserasyon veya kanama episodu şeklinde tanımlanan iki veya daha fazla kanıtlanmış atak) olan hastalarda kullanılmamalıdır. Geçmişlerinde önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanaması ya da perforasyon öyküsü bulunan hastalarda kontrendikedir.

BRAVEX, şiddetli hepatik yetmezliği, şiddetli renal yetmezliği ve şiddetli kalp yetmezliği (NYHA Sınıf IV) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi veya sonrası dönemde ağrı tedavisinde kullanılması kontrendikedir.

Hamileliğin son 3 ayında kullanılmamalıdır. (Bkz. 4.6. Gebelik ve laktasyon)

BRAVEX serebrovasküler kanaması olanlarda ya da herhangi bir aktif kanaması olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovaskuler (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.
- BRAVEX koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (Gİ) riskler

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

Uyarılar

BRAVEX'in siklooksijenaz (COX)-2 inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Renal fonksiyonlarda kötüleşmeye bağlı böbrek yetmezliği gelişebilir.

Renal fonksiyonlar kötüleşebileceğinden renal yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

BRAVEX, kalp yetmezliği veya hipertansiyon öyküsüne sahip hastalara dikkatle verilmelidir, çünkü ibuprofen uygulanmasıyla renal fonksiyon kötüleşmesi ve/veya sıvı retansiyonuna bağlı olarak ödem, hipertansiyon ve/veya kardiyak bozukluk görülebilir.(Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler).

Siklooksijenaz / prostaglandin sentezini inhibe eden bu ilacın ovülasyonu etkileyerek kadın fertilitesini bozduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu durum geçicidir ve ilacın kesilmesinden sonra düzelir.

Gastrointestinal hastalık şikayeti ve kronik iltihaplı bağırsak hastalığı bulunan hastalar yakın takip altında bulundurulmalıdır (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı).

Karma tip bağ dokusu hastalıkları ve sistemik lupus eritematozus (SLE)'de aseptik menenjit riskinin arttığı bildirilmiştir.

İstenmeyen etkiler ilacın düşük dozlarda ve kısa süre kullanılması ile en aza indirilebilir (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Özellikle yaşlılarda ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi ciddi yan etkilerin gözlenme riski artmıştır. Bu hastalarda mümkün olan en düşük etkili doz uygulanmalıdır.

Kardiyovasküler trombotik olaylar:
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.

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 tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta bu tür olayların gelişmesine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptomları ve/veya belirtileri ve bunların görülmesi halinde yapılması gerekenler konusunda önceden bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'lerin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ olay görülme riskini arttırmaktadır.

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.

Hipertansiyon:
Diğer tüm NSAİİ'lerle olduğu gibi, ibuprofen de yeni hipertansiyon başlangıcına veya daha önceden mevcut olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir ve bu iki durum da kardiyovasküler olaylar riskinin artmasına neden olabilir. Tiyazid grubu diüretikler ya da loop diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedaviye yanıtları azalabilir. BRAVEX de dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu (tutulumu) ve ödem gözlenmiştir. BRAVEX sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gastrointestinal (Gİ) etkiler - Gİ ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:

BRAVEX dahil NSAİİ'ler mide, ince barsak veya kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi ölümcül olabilen ciddi Gİ advers etkilere neden olabilir. Bu ciddi advers etkiler NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda uyarıcı bir belirti olan veya belirti olmayan, tedavi sırasında herhangi bir zamanda yaşanabilir. Bir NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay gelişen her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, majör kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2-4'ünde meydana geldiği görülmektedir. Uzun süreli tedavi sırasında bu eğilimlerin devam etmesi, hastanın tedavisinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay gelişme olasılığını arttırmaktadır. Bununla birlikte, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalara (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar) ve yaşlılara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalarda, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanalına gelişme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda Gİ kanama riskini arttırabilecek diğer faktörler; oral kortikosteroidlerle veya antikoagülanlar ile tedavi, selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ilaçlar, asetilsalisilik asit gibi anti-platelet ajanları, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olmasıdır.

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

dozlarıyla birlikte daha yüksektir. Bu hastalarda tedaviye mümkün olan en düşük doz ile başlanmalıdır. Bu hastalarda ve düşük doz kombine aspirin, veya gastrointestinal riski arttırması olası diğer ilaçların eş zamanlı kullanılması gereken hastalarda koruyucu ajanlar (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri gibi) ile kombine tedavi üzerinde düşünülmelidir.

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

Ülser gelişimi veya kanama riskini arttırabilecek tıbbi ürünleri, örneğin; oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, selektif serotonin-geri alınım inhibitörleri ya da asetilsalisilik asit gibi antitrombosit ajanlar, birlikte kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5. İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler).

İbuprofen tedavisi uygulanan hastalarda gastrointestinal kanama ya da ülser meydana geldiğinde tedavi kesilmelidir.

Hastalıkları alevlendirebileceğinden, NSAİİ'ler gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) öyküsü olan hastalara dikkatle verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Renal etkiler:
Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmıştır. Ayrıca, renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Bu durumdaki hastalara NSAİİ uygulanması prostaglandin sentezinde ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da renal dekompansasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyonun gözlenme riskinin çok yüksek olduğu hastalar böbrek fonskiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.
12 ila 18 yaş arasındaki dehidrate çocuk ve adölesanlarda renal yetmezlik riski bulunmaktadır.

İlerlemiş böbrek hastalıkları:
BRAVEX ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalardan elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı

olan hastalarda BRAVEX tedavisi önerilmemektedir. Eğer BRAVEX tedavisine başlanmalıysa, renal fonksiyonların yakından takip edilmesi önerilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:
Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi BRAVEX ile de, ilaca daha önceden maruz kalıp kalmadığı bilinmeyen bazı hastalarda, anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. BRAVEX aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gözlenen astımlı hastalarda ortaya çıkmaktadır (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Deri reaksiyonları:

İbuprofen dahil olmak üzere, NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir eksfolyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizi (TEN) de içeren ve bazıları ölümcül olan ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Bu ciddi olaylar herhangi bir uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalarda bu tür reaksiyon riskinin, tedavinin erken dönemlerinde en yüksek olduğu görülmektedir. Olguların büyük bir çoğunluğunda reaksiyonun ortaya çıkışı, tedavinin ilk ayı içinde olmuştur. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda önceden bilgilendirilmelidirler ve deri döküntüleri, mukozal lezyonlar ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk kez meydana geldiğinde BRAVEX kullanımı durdurulmalıdır.

Hamilelik:

Gebeliğin üçüncü trimesterinde diğer NSAİİ'ler gibi BRAVEX de kullanılmamalıdır; çünkü duktus arteriozusun (anne karnında açık doğumu takiben kapanması gereken, kalpten çıkan iki büyük atardamar [aort ve pulmoner arter] arasındaki açıklık) erken kapanmasına neden olabilir.

Önlemler
Genel
BRAVEX'in kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidlerin aniden durdurulması, hastalığın alevlenmesine sebep

olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır.
BRAVEX'in içeriğindeki ibuprofenin [ateş ve] inflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumlarının 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 üst sınıra kadar yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'ler ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST aktivitelerinde ciddi artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

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

Hematolojik etkiler:
BRAVEX 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'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, anemiye ilişkin belirti veya semptomlar gösteriyorlarsa hemoglobin ve hematokrit seviyelerini kontrol ettirmelidirler.

Trombosit agregasyonunu inhibe eden NSAİİ'nin bazı hastalarda kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşlüdür. BRAVEX genel olarak trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) etkilemez. BRAVEX alan ve trombosit fonksiyonlarındaki değişimlerden koagülasyon bozuklukları gibi advers şekilde etkilenebilecek ve antikoagülan kullananlar hastalar dikkatle izlenmelidir.

Önceden var olan astım:
Aspirine duyarlı astım hastalarında aspirin kullanımı, fatal olabilecek derecede şiddetli bronkospazma yol açabilir. Bu gibi aspirine duyarlı hastalarda aspirin ve diger NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyonlar bildirildiği için, aspirine bu çeşit bir duyarlılığa sahip hastalar BRAVEX kullanmamalı ve önceden var olan astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Laboratuvar testleri:
Uyarıcı semptomlar olmadan ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama ortaya çıkabildiginden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun dönemli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimyası profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ibuprofen kesilmelidir.

Bu ürün sorbitol içermektedir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün potasyum ihtiva eder. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
İbuprofen aşağıda belirtilen ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır:

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. Arasıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Diğer NSAİİ'ler: Yan etki riskini arttırabileceğinden siklooksijenaz (COX)-2 inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bazı hastalarda etkileşimler bildirildiği için, aşağıdaki ilaçların herhangi birisiyle tedavi edilmekte olan hastalarda dikkatli olunmalıdır:

ADE-inhibitörleri: Mevcut raporlarda, NSAİİ'lerin ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceğini belirtilmektedir. Bu etkilesim, NSAİİ'leri ADE-inhibitörleriyle birlikte almakta olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Aminoglikozitler: NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir.

Metotreksat: NSAİİ'lerin, tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini kompetitif bir şekilde inhibe ettikleri bildirilmiştir. Bu durum, bu ilaçların metotreksatın toksisitesini artırabileceğine işaret ediyor olabilir. NSAİİ'ler metotreksatla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Lityum: NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa, renal lityum klerensinde ise azalmaya yol açmıştır. Minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klerens %20 oranında azalmıştır. Bu etkiler, renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibisyonuna dayandırılmıştır. Bu nedenle, NSAİİ'lerle lityum birlikte uygulandığında, hastalar lityum toksisitesine karşı yakından izlenmelidir.

Kortikosteroidler: Özellikle gastrointestinal kanalda advers etki riskini arttırabilir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Antihipertansif ve diüretikler: NSAİİ'ler bu ilaçların etkisini azaltabilir. NSAİİ bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabilmektedir. Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna dayandırılmıştır. İbuprofen ile birlikte diüretik ilaçlar alan hastalar, böbrek yetmezliği belirtileri açısından (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Renal etkiler) ve istenen diüretik etkinin elde edildiğinden emin olmak amacıyla yakından izlenmelidir.

Antikoagülanlar: NSAİİ'ler antikoagülanların etkisini arttırabilir. Örn; varfarin. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Antiplatelet ajanlar ve selektif serotonin gerialım inhibitörleri: Gastrointestinal kanama riskini arttırabilir.

Kardiyak glikozidleri: NSAİİ'ler kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını (GFR'yi) düşürebilir ve glukozit plazma seviyesini yükseltebilir.

Siklosporin: Nefrotoksisite riskini arttırır.

Mifepriston: NSAİİ'ler, mifepriston etkisini azalttığı için mifepriston uygulamasından 8-12 gün içinde kullanılmamalıdır.

Takrolimus: Takrolimus ile birlikte verilen NSAİİ'ler olası nefrotoksisite riskini arttırır.

Zidovudin: Zidovudin ve ibuprofen ile aynı anda tedavi edilen insan immun yetmezlik virüsü (HIV) pozitif hemofili hastalarının, hemartroz ve hematoma riskini arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur.

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 düşünülmelidir.

Kinolon grubu antibiyotikler: Deney hayvanlarında yapılan çalışmaların verilerinin gösterdiğine göre NSAİİ'ler kinolon grubu antibiyotiklerle birlikte kullanıldıklarında konvulsiyon riskini arttırmaktadır. NSAİİ ve kinolon alan hastalarda konvulsiyon oluşma riski artar.

Bitkisel ekstreler: Ginkgo biloba, NSAİİ'lerdeki kanama riskini potansiyalize edebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlarda etkileşimlere ilişkin ek bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyonlarda etkileşimlere ilişkin ek bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi : C (İlk iki trimester için)
Gebelik kategorisi : D (Son trimester için)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hamile kalmayı planlayan kadınlarda doz mümkün olduğunca düşük, tedavi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Gebelik Dönemi
Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda herhangi bir teratojenik etkiye rastlanmamış olmasına karşın, gebeliğin ilk 6 ayında kullanılması önerilmez.

Muhtemel persistan pulmoner hipertansiyon ile ductus arteriosus'un erken kapanması riskinden dolayı, gebeliğin son 3 ayında kullanımı kontrendikedir. Doğumun başlaması gecikebilir ve çocuğun ve annenin yüksek kanama eğilimi nedeniyle doğum süresi uzayabilir.

Laktasyon Dönemi
Mevcut kısıtlı çalışmalarda, ibuprofen süte çok düşük konsantrasyonlarda geçmiştir ve süt emen bebeği olumsuz etkileme olasılığı azdır. Yine de, ibuprofenin emziren annelerde kullanımı tavsiye edilmez.

Üreme Yeteneği / Fertilite
Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların ovülasyonu etkileyerek fertilite üzerine etkileri olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesinden sonra, tedavi öncesindeki duruma geri dönülür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Önerilen dozlarda ve tedavi süresinde kullanılması halinde BRAVEX araç ve makine kullanımı üzerine belirgin bir etki yapması beklenmez. Ancak, ibuprofen sersemlik, rehavet, 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
Bildirilen hipersensitivite reaksiyonları;
a) Spesifik olmayan alerjik reaksiyonlar ve anafilaksi
b) Solunum sistemi reaktivitesi (şiddetli astım, bronkospazm ve dispne)
c) Çeşitli deri reaksiyonları (pruritus, ürtiker, anjiyoödem ve daha seyrek olarak büllöz dermatit, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme dahil)

İstenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:
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), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Hematopoetik bozukluklar Agranülositoz, anemi, aplastik anemi, hemolitik anemi, lökopeni ve trombositopeni, pansitopeni. (İlk belirtileri ateş, boğaz ağrısı, yüzeysel ağız ülseri, grip benzeri semptomlar, şiddetli halsizlik, burun ve ciltte kanama)
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Ürtiker ve pruritus ile birlikte hipersensivite reaksiyonları
	Çok seyrek	Otoimmün hastalığı olan (sistemik lupus eritamatoz, karma bağ dokusu hastalığı gibi) hastalarda, ibuprofen tedavisi esnasında ense sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş veya desoryantasyon gibi aseptik menenjit bulguları gözlenmiştir. Şiddetli hipersensitivite reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem veya şiddetli şok) semptomları; yüz, dil ve boğazda şişme, dispne, taşikardi, hipotansiyon olabilir. Astım ve bronkospazmda alevlenme
Psikiyatrik hastalıklar	Çok seyrek	Sinirlilik
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Baş ağrısı
	Çok seyrek	Aseptik menenjit
Göz hastalıkları	Çok seyrek	Görme bozukluğu
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Çok seyrek	Kulak çınlaması ve vertigo
Kardiyak hastalıkları	Çok seyrek	Kalp yetmezliği, anjina pektoris
Vasküler hastalıklar	Çok seyrek	Hipertansiyon
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Çok seyrek	Astım, bronkospazm, dispne ve hırıltı
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Abdominal ağrı, distansiyon dispepsi, bulantı
	Seyrek	Konstipasyon, diyare, flatulans, kusma
	Çok seyrek	Peptik ülser, gastrointestinal hemoraji veya perforasyon,

		hematemez, melena (genellikle yaşlılarda, bazen ölümcül) (bkz. Bölüm 4.4.) Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte alevlenme (bkz. Bölüm 4.4.) Ağız ülserasyonu
Hepatobilier hastalıklar	Çok seyrek	Karaciğer hastalığı, özellikle uzun dönemli tedavide, hepatit ve sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Ciltte çeşitli döküntüler
	Çok seyrek	Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiforme, epidermal nekroliz ve büllöz reaksiyonlar gibi şiddetli deri reaksiyonları
Böbrek ve idrar hastalıkları	Çok seyrek	Akut böbrek yetmezliği, serum üre konsantrasyonunda artış ve ödem ile ilişkili renal papiller nekroz (uzun dönem kullanımda), hematüri, interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, proteinüri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok seyrek	Ödem, periferik ödem
Araştırmalar	Çok seyrek	Hematokrit ve hemoglobin seviyeleri azalması

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

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 bildirilmeleri 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

Çocuklarda 400 mg/kg'dan daha fazla alınması durumunda semptomlar oluşur. Yetişkinlerde ise doz etkisi daha az belirgindir. Doz aşımında yarılanma ömrü 1,5-3 saattir.

Aşağıdaki belirti ve semptomlar doz aşımı ile ilgili olabilir:

Bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve daha seyrek olarak diyare, kulak çınlaması, baş ağrısı ve gastrointestinal kanama. Merkezi sinir sisteminde toksisite, vertigo, solunum depresyonu, dispne, uyuşukluk, eksitasyon, disoryantasyon veya koma. Konvulsiyon, hipotansiyon, hipokalemi, metabolik asidoz ve protrombin zaman/INR uzaması. Akut renal yetmezlik ve anormal hepatik fonksiyon, astım şiddetlenmesi.

Doz aşımı tedavisi: Havayollarının açılmasını, kardiyak ve yaşamsal sinyallerinin monitorizasyonunu içeren semptomatik ve destekleyici doz aşımı tedavisi uygulanmalıdır.

İlk bir saat içerisinde hastaya aktif kömür uygulanabilir. Daha sonrasında ise konvulsiyon için; damar yoluyla diazepam veya lorazepam uygulanmalıdır. Astımlı hastalar için bronkodilatör uygulanmalıdır.

Gastrik lavaj ve gerekli ise ciddi elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi şeklinde destekleyici tedavi yapılır.

Eğer başka ilaçlarla birlikte alınmamışsa, yüksek doz aşımı genellikle iyi tolere edilmektedir. İbuprofenin spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Propiyonik asit türevleri
ATC kodu: M01A E01

İbuprofen analjezik, antienflamatuar ve antipiretik etkileri olan bir fenilpropiyonik asit türevidir.

İbuprofen'in, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini baskılamak suretiyle etki gösterdiği düşünülmektedir.

İnsanlarda, ibuprofen inflamasyona bağlı ağrıyı, şişliği ve ateşi azaltır. Ayrıca trombosit agregasyonunu geri dönüşlü olarak inhibe eder.

Tek-doz klinik çalışmalar, ibuprofenin ağrı kesici etkisinin 30 dakika civarında görüldüğünü ortaya koymaktadır. İstatiksel olarak, hem başlangıç hızı hem de ağrının azalma derecesi açısından, 400 mg ibuprofenin etkisi, 1000 mg parasetamole göre üstünlük sağlamıştır. Etki başlangıcındaki bu farklılık 0.6 ile 14 dakika arasındadır. Aynı klinik çalışmaya göre, 200 mg'lık tek doz ile 1000 mg parasetamol kıyaslandığında, ağrı kesici etkinin başlamasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.

Klinik Parametreler	İbuprofen Liquigels 200mg	İbuprofen Liquigels 400mg	Asetaminofen 1g (2x500mg)	Plasebo
Packman ve ark.				
Toplam ağrıda rahatlama	-	-	-	-
Ağrıda rahatlama ve ağrı yoğunluğu farkının toplamı	-	15.2	12.2	5.8
Anlamlı rahatlamaya kadar geçen süre (dakika)	-	39	53	>180
Hersh ve ark.				
Toplam ağrıda rahatlama	14.72	16.56	11.99	5.25
Ağrıda rahatlama ve ağrı yoğunluğu farkının toplamı	6.93	8.07	5.05	0.46
Anlamlı rahatlamaya	30.0	28.8	29.4	>360

kadar geçen süre (dakika)				
Olson ve ark.				
Toplam ağrıda rahatlama	-	17.42	13.30	4.33
Ağrıda rahatlama ve ağrı yoğunluğu farkının toplamı	-	11.77	8.36	2.60
Anlamlı rahatlamaya kadar geçen süre (dakika)	-	24.2	29.9	>360
Kellstein ve ark.				
Toplam ağrıda rahatlama	36	30	-	52
2 saat sonundaki ağrı yoğunluğu farkı	0.98	0.97	-	0.87
Anlamlı rahatlamaya kadar geçen süre (dakika)	-	-	-	-

Klinik çalışmalara göre 400 mg ibuprofen alımı, ağrı kesici etkiyi 8 saate kadar sürdürebilir.

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

Arasıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim: İbuprofenin oral uygulamada gastrointestinal kanaldan emilimi, yaklaşık %80 oranındadır.

Aç karnına alındığında çözünebilir ibuprofen (Yumuşak Kapsülleri) hızla emilir. C_{maks}'a 35 dakikada ulaşılır; standart ibuprofen tabletlerde bu süre 90 dakika civarındadır.

Dağılım: İbuprofen'in plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %99'dur.

Plazma yarılanma ömrü 2 saattir. Kan konsantrasyonları tek doz ve çoklu doz uygulamasından sonra hızla azalır.

Biyotransformasyon: İbuprofen oksidasyon yolu ile karaciğerde metabolize olur; iki aktif olmayan metaboliti (metabolit A ve B) oluşur.

Eliminasyon: Bu metabolitler değişmemiş ibuprofen ile birlikte böbreklerden bu şekilde veya konjugatları şeklinde atılır. Oral dozun yaklaşık %75-85'i idrarla, geri kalan kısmı feçesle 24 saat içinde atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Oral uygulamayı takiben, ibuprofen hızlıca emilmektedir. Doruk serum seviyeleri dozlamanın ardından 1 ila 2 saat arasında elde edilir. Serbest ibuprofen plazma konsantrasyonu ile doz arasında doğrusal bir ilişki olmasına rağmen, uygulanan doz ile ibuprofen konsantrasyonu-zaman eğrisinin toplam alanı arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığı görülmektedir. İbuprofenin ve metabolitlerinin toplam üriner atılımı dozajın doğrusal bir fonksiyonudur. İbuprofenin emilimi ve atılımı, 50 mg ila 600 mg arasındaki dozlarda doz rejiminden etkilenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve reprodüksiyon toksisitesi konvansiyonel çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Klinik dışı çalışmalarda sadece maksimum insanda maruz kalımın yeteri kadar üzerindeki maruz kalmalarda gözlenen etkilerin klinik kullanım ile az ilgili olduğu belirlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polivinil prolidon K12 PF
Polietilen glikol 600 (sıvı)
Potasyum hidroksit
Jelatin (sığır kaynaklı)
Gliserol
Sorbitol/sorbitan anidrisorb 85/70/00
Kinolin sarısı (E104)
Patent mavi V (E131)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir opak PVC/PE/PVDC-Alu blister içinde ambalajlanır. Her karton kutu kullanma talimatı ile birlikte 30 yumuşak kapsül içerir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/925

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ