KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FORFLU® PLUS 200 mg/30 mg/2 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her film kaplı tablet;
Etkin maddeler:

İbuprofen	200 mg
Psödoefedrin hidroklorür	30 mg
Klorfeniramin maleat	2 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum	27 mg
Hidrojenize hint yağı	10 mg

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Beyaz, bikonveks, yuvarlak film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
Soğuk algınlığı, grip, sinüzit ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonları ile birlikte görülen ateş, burun akıntısı ve nazal konjesyon içeren semptomların giderilmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkin, yaşlı ve 12 yaşın üstündekiler için, semptomlar geçinceye kadar, en fazla 5 gün kullanılmalıdır.

Her 4 veya 6 saatte 1 veya 2 film kaplı tablet, 24 saatte maksimum 6 film kaplı tablet kullanılır.

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).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer ve böbrek fonksiyonu bozuk olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon
12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz.

Geriyatrik popülasyon
60 yaş üzerindeki bireylerde ibuprofene bağlı mide kanaması riski artmaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda FORFLU® PLUS kullanımı kontrendikedir:

- Etkin maddelere, ilacın diğer bileşenlerine veya diğer adrenerjik ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Şiddetli hipertansiyon ya da kontrol altına alınamamış hipertasyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıklarda
- Koroner arter hastalığı olanlarda
- Monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (FORFLU® PLUS kullanımından önceki 14 gün içinde MAOİ (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil)/RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. Psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.
- Diğer sempatomimetik ilaçlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcı ilaçlar ya da amfetamin benzeri psikostimülanlar) ve beta-blokerlerle birlikte kullanım
- 12 yaş altı çocuklarda
- Hamileliğin son 3 ayında
- Ağır karaciğer yetmezliği olanlarda
- Kanama eğiliminde artış olanlarda
- Daha önce aspirin veya diğer NSAİİ'ler ile astım, rinit, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiş olanlarda
- Önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunanlarda
- Önceden geçirilmiş veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı, rekürran peptik ülser veya gastrointestinal kanaması (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama episodu şeklinde tanımlanan) olanlarda
- Şiddetli kalp yetmezliği olanlarda (NYHA Sınıf IV), şiddetli karaciğer yetmezliğinde ve şiddetli akut ya da kronik böbrek hastalığı/böbrek yetmezliğinde
- Koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası dönemde

FORFLU® PLUS içeriğindeki kroskarmelloz sodyum her 1 tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

FORFLU® PLUS içeriğindeki hidrojenize hint yağı mide rahatsızlığına ve diyareye neden olabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İbuprofen:

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.
- FORFLU® PLUS 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.

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

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

FORFLU® PLUS 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.

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

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi FORFLU® PLUS enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler
Hipertansiyon ve/veya hafif ile orta derecede konjestif kalp yetmezliği hikayesi olan hastaların uygun şekilde izlenmesi ve kendilerine durumlarına ilişkin önerilerde bulunulması gereklidir, çünkü NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiştir.

Kardiyovasküler etkiler
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 ilintili ciddi kardiyovasküler trombotik olayların riskini hafifleteceğine dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirin ve NSAİİ'nin beraber kullanılması, ciddi gastrointestinal yan etkilerin riskini arttırır.

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.

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.

Hipertansiyon:
FORFLU® PLUS 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.

FORFLU® PLUS da dahil NSAİİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı yakından takip edilmelidir.
Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:
NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiştir. Sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda FORFLU® PLUS dikkatli kullanılmalıdır.

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

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 bir değerlendirme yapılmalıdır.

<u>Gastrointestinal (Gİ) etkiler, ülserasyon, kanama ve perforasyon riski</u>
FORFLU® PLUS da 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.

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 riski, 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.

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

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

Böbrekler üzerindeki etkiler
Önemli ölçüde dehidratasyonu olan hastalarda ibuprofen tedavisi başlatılırken dikkatli olunmalıdır.

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 perfüzyonunun sürdürülmesini destekleyici bir rolü bulunduğu hastalarda 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.

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

Anafilaktoid reaksiyonlar
Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, FORFLU® PLUS'a karşı daha önceden maruz kaldığı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. FORFLU® PLUS aspirin triyadı olan hastalarda verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak nazal polipi olan veya olmayan, rinit geçiren astım hastalarında veya aspirin veya diğer NSAİİ alımı sonrasında potansiyel olarak ölümcül, ciddi bronkospazm sergileyen hastalarda gelişir.

Oküler etkiler
Çalışmalarda, ibuprofen uygulamasına dayandırılabilecek oküler değişiklikler gösterilmemiştir. Nadir olgularda, papillit, retrobulber optik nörit ve papilödem gibi istenmeyen oküler bozukluklar, ibuprofen dahil olmak üzere NSAİ ilaç kullananlar tarafından bildirilmiştir, ancak nedensel ve etki ilişkisi saptanmamıştır; dolayısıyla ibuprofen tedavisi sırasında görme bozukluğu gelişen hastalara oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

Hematolojik etkiler
FORFLU® PLUS dahil olmak üzere, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi gözlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya aşikar Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış etkilerdir. FORFLU® PLUS dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ alan hastalarda, herhangi bir anemi belirti veya bulgusu gözlenirse hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

NSAİİ'lerin trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve bazı hastalarda kanama zamanını uzattığı gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, trombosit fonksiyonları üzerindeki etkileri kantitatif olarak daha az, kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Pıhtılaşma bozuklukları olan veya anti-koagülan alan hastalarda olduğu gibi, trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz şekilde etkilenen ve FORFLU® PLUS alan hastalar, dikkatlice takip edilmelidir.

Önceden mevcut astım
Astımı olan hastalarda, aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür aspirine duyarlı hastalarda, aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar arasında, bronkospazm dahil, çapraz reaksiyon bildirilmiş olduğundan, bu hastalarda FORFLU® PLUS uygulanmamalı ve önceden beri astımı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Aseptik menenjit
İbuprofen tedavisindeki hastalarda nadiren aseptik menenjit gözlenmiştir. Sistemik lupus eritematozus ve ilişkin bağ dokusu hastalıklarında daha büyük bir olasılıkla oluşmasına rağmen altta yatan kronik hastalığı olmayanlarda da aseptik menenjit bildirilmiştir.

Deri reaksiyonları
Çok ender durumlarda NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak, eksfolyatif 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 görünmektedir. 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.

Ayrıca;
- Aritmiler
- Epilepsi
- Prostat hipertrofisi
- Karaciğer yetmezliği
- Glokom
- Bronşit, bronşiektazi, astım
- Ciddi hipertansiyon
- Kardiyavasküler hastalığı olanlarda
- Aşırı aktif tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Çocuklar ve yaşlılar nörolojik antikolinerjik yan etkilere ve paradoksal eksitasyona daha duyarlıdır (enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik gibi).

Psödoefedrin:
- Aritmisi olanlarda
- Kardiyovasküler hastalığı olanlarda

- İskemik kalp hastalığı olanlarda
- Diabetes mellitus olanlarda
- Hipertiroidizm olanlarda
- Glokomu olanlarda
- Böbrek yetmezliği olanlarda
- Tiroid fonksiyon bozukluklarında
- Feokromositoma olanlarda
- Hipertansiyonu olanlarda

Normotansif hastalarda psödoefedrinin görünür hiç bir presör etkisi olmamakla beraber, FORFLU® PLUS hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar, Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda FORFLU® PLUS'ın kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.

- Prostat hipertrofisi (hiperplazisi) olanlarda ve mesane fonksiyon bozukluğu olanlarda
- Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği oluştuğunda kesilmelidir.
- Şiddetli derecede karaciğer yetmezliği olanlarda ve böbrek yetmezliği olanlarda, özellikle birlikte kardiyovasküler bir hastalığı olanlarda dikkatli olunmalıdır.
- 60 yaş üzerindeki hastalarda
- 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) ve geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS)

Psödoefedrin içeren ilaçların kullanımıyla PRES ve RCVS vakaları bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.8). Risk, şiddetli veya kontrol altına alınamayan hipertansiyon veya şiddetli akut ya da kronik böbrek hastalığı/ böbrek yetmezliği bulunan hastalarda artmaktadır. (bkz. Bölüm 4.3).

Aşağıda belirtilen semptomların ortaya çıkması halinde psödoefedrin kullanımı bırakılmalı ve acilen tıbbi yardım alınmalıdır; ani şiddetli baş ağrısı veya gök gürültüsü tarzında baş ağrısı (kısa sürede başlayan ve çok kısa sürede en yüksek şiddete ulaşan baş ağrısı), mide bulantısı, kusma, konfüzyon, nöbet ve/veya görme bozuklukları. Bildirilen PRES ve RCVS vakalarının çoğu ilacın kullanımının bırakılması ve uygun tedavi uygulamasının ardından düzelmiştir.

Klorfeniramin maleat:
- Epilepsi
- Prostat hipertrofisi
- Glokom
- Bronşit, bronşiektazi, astım
- Hipertansiyonu olanlarda
- Kardiyovasküler hastalığı olanlarda
- Aşırı aktif tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Çocuklar ve yaşlılar nörolojik antikolinerjik yan etkilere ve paradoksal eksitasyona daha duyarlıdır (enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik gibi).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
İbuprofen:
FORFLU® PLUS ile aşağıdaki ajanların kombinasyonundan kaçınılmalıdır:
Antikoagülanlar (dikumarol grup, varfarin): Deneysel çalışmalar, ibuprofenin, varfarinin kanama süresine olan etkilerini güçlendirdiğini göstermektedir. NSAİİ' ler ve dikumarol grubu aynı enzim yani CYP 2C9 ile metabolize olmaktadır. NSAİİ' ler varfarin gibi antikoagülanların etkisini artırabilir.

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

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.

Aspirin (Asetilsalisilik asit): NSAİİ içeren başka ürünlerde olduğu gibi, 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).

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:
Anti-hipertansifler (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 aynı zamanda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II antagonistleri uygulandığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda (örn. dehidrate veya yaşlı hastalar) genellikle reversibl olmak üzere akut böbrek yetmezliği için 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 düzenli aralıklarla hastalar yeterli şekilde hidrate edilmeli ve böbrek fonksiyonu kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Diüretikler (tiyazid, tiyazid benzeri diüretikler ve kıvrım diüretikleri) ayrıca, NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini arttırabilir. NSAİİ'ler, muhtemelen prostaglandin sentezinin inhibisyonundan dolayı furosemid ve bumetanidin diüretik etkisini giderebilmektedir. Ayrıca tiyazidlerin antihipertansif etkisini de azaltabilmektedir.

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

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, lityum eliminasyonunu azaltabilirler.

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

Siklosporin: Prostasiklinin böbrekteki azalan sentezinden dolayı, NSAİİ' ler ve siklosporinin eşzamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden olduğu düşünülmektedir. 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 eşzamanlı uygulaması, 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. Prostasiklinin böbrekteki azalan sentezinden dolayı, NSAİİ' ler ve takrolimusun eşzamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın şekilde izlenmelidir.

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

Antitrombositik ajanlar (örn. klopidogrel): NSAİİ'ler ile gastrointestinal kanama riskinde artış görülebilir.

CYP2C9 İnhibitörleri: ibuprofenin, 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.

Bitkisel ekstreler: Ginkgo biloba, NSAİİ kullanımına bağlı kanama riskini potansiyalize edebilir.
Kinolon türevi antibiyotikler: Deney hayvanlarından elde edilen veriler, 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.

Psödoefedrin:
FORFLU® PLUS, MAOI/RIMA alanlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar, sempatomimetik ajanlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve sempatomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri (furazolidon dahil) ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine neden olabilir *(bkz.* Kontrendikasyonlar). Moklobemid ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine sebebiyet verebilir. Psödoefedrin içermesinden dolayı FORFLU® PLUS, bretilyum, betanidin, guanetidin debrizokin, metildopa ve alfa ve beta adrenerjik bloker ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirir *(bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kardiyak glikozidler disritmi riskine, ergot alkaloidleri ise ergotizm riskine sebep olabilir.

Klorfeniramin maleat:
Alkol ve klasik antihistaminikler (sedatif etkili) birlikte kullanıldığında sedatif etki artar. Sedatif etkileşmeler sedasyon yapmayan antihistaminiklerle daha sınırlı olarak görülür. Topikal uygulanan antihistaminikler (inhalasyonla uygulananlar dahil) bu tür etkileşme göstermezler.

Fenitoin içeren epilepsi ilaçlarıyla, anksiyete tedavisinde veya uyku düzenleyici ilaçlarla dikkatli kullanılmaldır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C dir (3. trimesterde D'dir).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Gebe kalmayı düşünen kadınlarda veya gebeliğinin birinci veya ikinci trimesterinde olan kadınlarda ibuprofen kullanılması durumunda, uygulanacak dozun mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması gerekmektedir.

Psödoefedrin için yeterli veri mevcut değildir.

Gebe kadınlarda klorfeniramin kullanımı konusunda yeterli veri yoktur, insanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. Üçüncü trimester dönemindeki kullanım yenidoğanlarda veya premature doğanlarda reaksiyona sebep olabilir. Bu yüzden doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken döneminde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük ve kardiyak malformasyon gastroşizis riskinde bir 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 FORFLU® PLUS verilmemelidir. FORFLU® PLUS, 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 (ductus 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 sürmesine neden olan uterus kontraksiyonlarının inhibisyonu

Sonuç olarak, FORFLU® PLUS gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

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

Psödoefedrin anne sütüne az miktarda geçer, fakat bunun emzirilen bebeklerdeki etki derecesi bilinmemektedir. Ağız yoluyla tek doz psödoefedrin verilen annenin sütüyle 24 saat içinde bunun %0,5-0,7'sinin atılacağı tahmin edilmektedir. FORFLU® PLUS, eğer hekim ilacın emziren anneye sağlayacağı yararın, emzirilen bebek üzerindeki riskini haklı göstereceğine inanıyorsa dikkatle kullanılmalıdır.

Klorfeniramin maleat anne sütüne önemli miktarda geçer; bu düzeyde ilacın bebek için zararlı etki oluşturduğu bilinmemekle beraber kullanılmaması önerilir. Klorfeniramin maleat ve diğer antihistaminikler laktasyonu inhibe edebilir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Özellikle psödoefedrinin üreme yeteneği üzerindeki etkisi konusunda bilgi bulunmadığı için hekim tarafından yarar/risk oranı değerlendirilerek kullanılmasına karar verilmelidir.

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.

Klorfeniramin sıçan ve tavşanlarda mg/m^2 bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 20-25 katı kullanıldığında fertiliteyi etkilememiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri
FORFLU® PLUS, 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
Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:
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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan : Rinit
Seyrek : Aseptik menejit (özellikle sistemik lupus eritematozus ve karma bağ dokusu hastalığı gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda) boyun sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, yön duygusunu yitirme gibi semptomlarla birlikte

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları
Seyrek : Lökopeni, trombositopeni, nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi, ve hemolitik anemi
Bilinmiyor : Kan diskrazileri

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek : Anafilaktik reaksiyon
Bilinmiyor : Alerjik reaksiyon, anjiyoödem

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın : Sinirlilik, uykusuzluk
Yaygın olmayan : Yorgunluk, telaş hali, ajitasyon (huzursuzluk)
Seyrek : Halusinasyon (özellikle çocuklarda) paranoid delüzyon, huzursuzluk, eksitabilite

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın : Sersemlik, baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın olmayan : Parestezi
Seyrek : Optik nevrit, somnolans
Bilinmiyor : İrritabilite, anksiyete, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) (bkz. Bölüm 4.4), geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) (bkz. Bölüm 4.4)

Göz hastalıkları
Yaygın : Bulanık görme
Yaygın olmayan : Görme bozukluğu
Seyrek : Toksik optik nöropati

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan : Duyma bozukluğu

Seyrek : Tinnitus, vertigo

Kardiyak hastalıklar
Seyrek : Taşikardi, diğer kardiyak disritmiler
Çok seyrek : Arteriyel trombotik olaylar (günde 2400 mg ibuprofen alımı gibi yüksek dozlarda)

Vasküler hastalıklar
Seyrek : Kan basıncı artışı*
*Sistolik kan basıncı artışı gözlenmiştir. Terapötik dozlarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı değildir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan : Astım, bronkospazm, dispne
Bilinmiyor : Bronş sekresyonunda koyulaşma

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın : Dispepsi, diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı, flatulans, konstipasyon, melana, hematemez, gastrointestinal hemoraji
Yaygın olmayan : Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon
Seyrek : Gastrointestinal perforasyon, ağız kuruluğu
Çok seyrek : Pankreatit
Bilinmeyen : Kolit ve Crohn hastalığı

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın olmayan : Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu
Seyrek : Hepatik hasar
Çok seyrek : Hepatik yetmezlik

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Bilinmiyor : İştahsızlık

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Yaygın : Deri döküntüsü
Yaygın olmayan : Ürtiker, kaşıntı, purpura, anjioödem, ışığa duyarlılık reaksiyonu
Seyrek : İritasyonlu veya iritasyonsuz deri döküntüleri, hipersensitivite reaksiyonları, diğer sempatomimetiklerle çapraz reaksiyon, alerjik dermatit*
Çok Seyrek : Stevens-Johnson sendromu dahil büllöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme
Bilinmiyor : Eksfolyatif dermatit
*Psödoefedrin kullanımı ardından bronkospazm, anjiyoödem gibi sistemik belirtileri olan/olmayan çeşitli alerjik deri reaksiyonları bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın olmayan : Dizüri, erkek hastalarda üriner retansiyon (önceden mevcut bir prostatik büyüme bu durumu hazırlayıcı bir faktör olabilir), tubulo interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan : Yorgunluk

Seyrek : Ödem

Nonsteroid antienflamatuar tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü ya da inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

En sık olan yan etkiler GI sistemde görülür. Özellikle yaşlı hastalarda gastrointestinal ülserler, perforasyon veya kanama zaman zaman ölümcül olabilmektedir. İbuprofen uygulamasını takiben bulantı, kusma, diyare, hazımsızlık, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin yanı sıra ülseratif stomatit, kolitin şiddetlenmesi ve Crohn hastalığı rapor edilmiştir. Daha az sıklıkla gastrit görülmüştür.
Aseptik menenjitin bildirildiği vakaların çoğunda, altta yatan bazı otoimmün hastalık formları (özellikle sistemik lupus eritematoz ve benzer bağ doku hastalıkları) görülmektedir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları: NSAİİ ile tedaviyi takiben hipersensivite reaksiyonları rapor edilmiştir. Bunlar; spesifik olmayan alerjik reaksiyon ve anafilaksi, astım, kötüleşmiş astım, bronkospazm veya dispneyi içeren solunum yolu reaktivitesi veya döküntü (çeşitli tiplerde), kaşıntı, ürtiker, purpura, anjiyoödem ve daha nadir olarak eksfolyatif ve büllöz dermatozları (Steven-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme dahil) içeren deri bozukluklarıdır.

İstisna olarak, varisella ile ilişkili olarak deri ve bağ dokunun ciddi enfeksiyöz komplikasyonlarının meydana geldiği bildirilmiştir.

İbuprofen trombosit agregasyonunda reversibl inhibisyon yaparak kanama süresinin uzamasına neden 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: 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İbuprofen Toksisitesi
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, konvülsiyonlar (esasen çocuklarda). Bradikardi, kan basıncında düşüş. Metabolik asidoz, hipernatremi, böbrek etkileri, hematüri. Olası karaciğer etkileri. Hipotermi ve erişkin respiratuar distres sendromu nadir olarak bildirilmiştir.

Tedavi
Gerekli ise mide yıkanır, karbon verilir. Gastrointestinal problemler varsa antiasitler verilir. Hipotansiyon varsa, intravenöz sıvı ve gerekirse inotropik destek. Yeterli diürezi sağlayınız. Asid- baz ve elektrolit bozukluklarını düzeltiniz. Sık veya uzayan konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir. Diğer semptomatik tedavileri uygulayınız.

Psödoefedrin hidroklorür Toksisitesi
Semptomlar
Akut aşırı dozajında, önerilen dozlarında görülen yan etkilere ilaveten titreme, konvülsiyonlar, iritabilite, aşırı huzursuzluk, palpitasyonlar, hipertansiyon görülebilir.

Tedavi
Solunum destekleyici ve koruyucu ve konvülsiyonları kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike olduğu taktirde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekebilir. İstenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için asit diürezi yapılabilir. Ancak bu prosedürün sağlayacağı terapötik yarar açık değildir. Aşırı dozajda diyalizin değeri bilinmemektedir; ancak 60 mg psödoefedrin +8 mg akrivastin içeren preparatın 4 saatlik hemodiyaliziyle toplam vücut psödoefedrin miktarının %20'si uzaklaştırılabilmiştir.

Klorfeniramin maleat Toksisitesi
Günlük dozun 3-5 katı oral yoldan alınırsa zehirlenmeye yol açar. Çocuklar, antihistaminik ilaçların antikolinerjik toksik etkisine yetişkinlerden daha duyarlıdır. Belirti ve bulgular arasında sedasyon, SSS'de paradoksal eksitasyon, toksik psikoz, konvülsiyonlar, apne, antikolinerjik etkiler, distonik reaksiyonlar, aritmi ve kardiyovasküler kollaps bulunmaktadır. Letal dozu 25-50 mg/kg arasındadır.

Gerekli ise temel ve ileri yaşam desteği verilmelidir. Nabızsız ventrikül fibrilasyonu varsa defibrilasyon uygulanır. Antikolinerjik etki nedeniyle zehirlenme belirti ve bulguları gecikebileceğinden, bulgusu olmayan hastalar en az 6-8 saat izlenmelidir. Hipotansiyon ve aritmiler agresif şekilde tedavi edilmelidir. Ortaya çıkabilecek koma, konvülsiyon, hipertermi ve ventrikül taşikardisi durumları için izlem süresince hazırlıklı olunmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Öksürük ve Soğuk Algınlığı Preparatları
ATC Kodu: M01AE51

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 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).

Psödoefedrin, direkt veya indirekt sempatomimetik aktiviteye sahiptir ve etkili bir üst solunum yolları dekonjestanıdır. Psödoefedrin, sistolik kan basıncının yükseltilmesinde ve taşikardi yaratılmasında efedrinden önemli oranda daha az etkilidir ve merkezi sinir sisteminin uyarılmasında da etkisi daha düşüktür. Psödoefedrin, 4 saat süren dekonjestan etkisine 30 dakika içinde ulaşır. 60 mg psödoefedrinin, soğuk algınlığı ve rinitli hastalarda ve normal kişilerde ve alerjik rinitli hastalarda histamin uygulanmasından sonra nazal hava akımı ile ölçüldüğü şekilde, etkili bir nazal dekonjestan olduğu gösterilmiştir.

Klorfeniramin maleat alkilamin türevi güçlü bir antihistaminiktir. Antikolinerjik aktiviteye de sahiptir. H1 reseptör antagonisti özelliğinden dolayı üst solunum yolları alerjik hastalıklarının burun akıntısı, göz sulanması, hapşırma gibi alerjik bulgularını geçici olarak ortadan kaldırır. İyi terapötik etkili bir antihistaminiktir. Antihistaminikler semptomatik rahatlık verir, rahatlık ilaç alımı devam ettiği sürece devam eder.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim

İbuprofen, %80-90 oranında biyoyararlanım ile gastrointestinal kanaldan hızlıca emilir. Uygulamadan sonra bir ila iki 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.

Psödoefedrin, oral uygulama sonrasında herhangi bir presistemik metabolizma olmadan, gastrointestinal kanaldan hızlıca ve tamamen emilir. Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, 60 mg psödoefedrinin verilmesi yaklaşık 1,5 saat sonra (T_{maks}) yaklaşık 180 ng/ml'lik bir doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) yaratmıştır.

Klorfeniramin maleat ağız yoluyla iyi absorbe olur, etkisi 15-60 dakikada başlar, 3-6 saatte maksimuma erişir.

Dağılım

İbuprofen, büyük oranda bağlanır (%99) ve erişkinlerdeki dağılım hacmi yaklaşık 0,12-0,2 L/kg olmak üzere küçüktür.

Psödoefedrinin görünen dağılım hacmi (V_d/F) yaklaşık 2,81/kg'dır.
Klorfeniramin maleat plazma proteinlerine yaklaşık %70 oranında bağlanır. Santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, vücuda geniş bir dağılım gösterir. Plasentayı aşar ve anne sütüne geçer.

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.

Psödoefedrinin plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 5,5 saattir. Erkeklerde psödoefedrin çok az metabolize olur, yaklaşık %90'ı değişmeden idrarla atılır. Yaklaşık %1'i karaciğerde metabolize olur, N-demetilasyon ile norpsödoefedrine dönüşür.

Klorfeniramin hızlı bir şeklide ve geniş ölçüde metabolize edilir. Önce gastrointestinal mukozada metabolize olur, ardından karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. N-dealkilasyon ile değişik metabolitleri oluşur.

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.

Psödoefedrin ve metaboliti idrar ile atılır; dozun %55 ile %90'ı herhangi bir değişikliğe uğramadan atılır. Psödoefedrinin görünen total vücut klerensi (Cl/F) 7,5 ml/dak/kg'dır. Sabit eliminasyon hızı yaklaşık 0.13 sa^{-1} ' dir, idrar asitlendiğinde psödoefedrinin idrar ile dışarı atılma hızı artar. Bunun tersine, idrar pH'ı arttıkça, idrar ile dışarı atılma hızı azalır. Böbrek yetmezliği psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır. Zayıf bir temelde, böbrekten atılım düzeyi idrarın pH'ına bağlıdır. Düşük idrar pH'ında, tübüler geri emilim minimaldir ve idrar akış hızı ilacın klerensini etkilemez. Yüksek pH'da (>7,0), psödoefedrin yaygın şekilde renal tülbülde geri emilir ve renal klerens idrar akış hızına bağlıdır.
Klorfeniramin maleat 24 saat içinde metabolitler şeklinde böbrek yoluyla atılıma uğrar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum
İbuprofen, psödoefedrin ve klorfeniraminin kinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda bağlanmamış (S)-ibuprofenin arttığı, (S)-ibuprofen için daha yüksek Eğri Altı Alan (EAA) değerlerinin olduğu ve enantiyomerik EAA (S/R) oranlarının arttığı bildirilmiştir.
Diyaliz uygulanan son dönem böbrek hastalığı olan hastalarında, 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).

Psödoefedrin, böbrek yetmezliği artmış plazma düzeylerine yol açar. FORFLU® PLUS ile böbrek yetmezliğinde yapılmış spesifik çalışma yoktur. Ancak çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda 60 mg psödoefedrin +8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben orta şiddetli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere nazaran psödoefedrin C_{max} değeri 1,5 misli artmıştır. T_{max} değeri böbrek hastalarında değişmemiştir. Yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülere nazaran hafif ve şiddetli böbrek yetmezliğinde sırasıyla 3-12 misli artmıştır.

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 oranının (S/R) 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).

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

Yaşlı hastalarda 60 mg psödoefedrin +8 mg akrivastin uygulanmasını takiben psödoefedrin için görülen $t_{1/2}$ sağlıklı gönüllülerdekinin 1,4 katı olmuştur. Görünen Cl/F sağlıklı gönüllülerdekinin 0,8 katı olmuştur ve V_d/F değişmemiştir. FORFLU® PLUS ile yapılmış spesifik bir çalışma yoktur.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri
İbuprofen:
Akut toksisite:

Tür	Seks	Doz aralığı mg/kg	Etkisiz maks. Düzen mg/kg	Bariz etkili min. doz mg/kg	Maks. Non-letal doz mg/kg	Min. letal doz mg/kg	Non-fetal maks. 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 gözlendi. Bu bulguya rastlanan en düşük günlük dozlar: Farede 300 mg/kg; sıçanda 180 mg/kg; maymunda 100 mg/kg; köpekte 8 mg/kg. Gastrointestinal hasar görülmeme düzeyi sıçanda 6 ay süre ile günde 60 mg/kg ve farede 90 gün süre ile günde 75 mg/kg olarak bulundu. Bir çalışmada 2 yılın sonunda sıçanda renal papiller değişiklikler bulundu. Bu bulgular, non-steroidal antienflamatuvarlar için tipiktir ve insanlarda anlamlılığı şüphelidir.

Psödoefedrin:
Mutajenite: Bakteri ve memelilere yapılan *in vivo* ve *in vitro* tahlillerinde psödoefedrinin genotoksik olmadığı saptanmıştır.
Karsinojenite: Psödoefedrinin karsinojenik potansiyeli olup olmadığı hakkında yeterli bilgi yoktur.
Teratojenite: Psödoefedrin, sıçanlarda 432 mg/kg/gün oral doza veya tavşanlarda 200 mg/kg/gün oral doza kadar teratojenik etki göstermemiştir.

Klorfeniramin maleat:
Geçerli değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Kalsiyum hidrojen fosfat anhidrat
Kroskarmelloz sodyum
Povidon K30
Mikrokristalin selüloz PH 101
Silikon dioksit
Talk
Hidrojenize hint yağı
Opadry II 85F18422 beyaz

Opadry II 85F18422 beyaz içeriği:
Polivinil alkol-kısmi hidrolize
Makragol
Talk
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler
FORFLU® PLUS'ın herhangi bir ilaç ya da madde ile geçimsizliği olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
24 tabletlik opak PVC/PE/PVDC/Al folyo blister ambalajlarda sunulmuştur.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sokak, No: 16
34382 Şişli / İSTANBUL
Tel: (+90 212) 220 64 00
Fax: (+90 212) 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2022/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.02.2022
Ruhsat yenileme tarihi: ---

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ