KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUFEN 100 mg/5 ml pediatrik süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 ml'de, 100 mg ibuprofen içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her 5 ml'lik ölçek:

Sorbitol (E420)	2,225 mg
Metil hidroksibenzoat (E218)	10,0 mg
Propil hidroksibenzoat (E216)	1,5 mg
Gün batımı sarısı (E110)	0,65 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

İçerikte bulunan maddeler hakkında uyarılar için, ayrıca bkz. bölüm 4.4.

3. FARMASÖTİK FORM

Portakal renkli, portakal kokulu süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Çocuklar

DUFEN Pediatrik Süspansiyon:

- 6 ay ve üzerindeki çocuklarda ateşin düşürülmesi amacıyla kısa süreli olarak,
- 6 ay ve üzerindeki çocuklarda hafif ve orta derecedeki ağrıların giderilmesi amacıyla kısa süreli olarak,
- Juvenil romatoid artrit'in semptom ve bulgularının tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Çocuklar

İbuprofenin günlük dozu bölünmüş dozlar halinde vücut ağırlığı başına 20 – 30 mg/kg'dır. Bu, 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 1.200-1.800 mg'dır. Bazı hastalarda 600-1.200 mg/gün dozunda idame edilebilir. Şiddetli ve akut olgularda dozun akut faz geçene kadar artırılması avantajlı olabilir. Günlük doz, bölünmüş dozlar halinde verilen 2.400 mg'ı geçmemelidir. Ancak gerektiğinde, doz 3.200 mg'a yükseltilebilir. Bu durumda hasta yakından izlenmelidir.

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

Uygulama şekli

Ağız yoluyla alınır.

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

Kullanmadan önce şişenin iyice çalkalandığından emin olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer/Kalp yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

7 kg'dan az olan çocuklarda önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Dozajın bireysel olarak ayarlanmasını gerektiren böbrek veya karaciğer fonksiyon bozuklukları olmadıkça özel doz modifikasyonlarına gerek yoktur. Bu grupta dozla birlikte dikkatli olunmalıdır. Doz bireysel olarak düzenlenmelidir. En düşük etkin doz olası en kısa süreyle kullanılmalıdır.

Yaşlılar NSAİİ'lerin istenmeyen etkilerine en sık maruz kalan gruptur. Özellikle gastrointestinal kanama ve perforasyon ölümcül olabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

İbuprofene ya da ilacın içindeki yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılılık.

Daha önce aspirin veya diğer NSAİİ'ler ile astım, rinit, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiş olması.

Hamileliğin son 3 ayı.

Ağır karaciğer yetmezliği.

Ağır böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon < 30ml/dk.).

Kanama eğiliminde artış.

Önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunmak.

Önceden geçirilmiş veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı, rekürran peptik ülser veya gastrointestinal kanama (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama episodu şeklinde tanımlanan).

Şiddetli kalp yetmezliği.

Koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası dönem.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

DUFEN 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.

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

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi infeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

<u>Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler</u>

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.

Klinik çalışma verileri ibuprofen kullanımının, özellikle yüksek bir dozda (2.400 mg/gün) ve uzun süreli tedavide, arteriyel trombotik olaylarda (örneğin miyokard enfarktüsü ya da inme) küçük bir risk artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bütünüyle ele alındığında, epidemiyolojik çalışmalar, düşük doz ibuprofenin (örn. ≤1.200 mg/gün), miyokard enfarktüsü riskinde artış ile ilişkili olduğunu düşündürmemektedir.

Kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, bilinen iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar mutlaka dikkatli bir değerlendirmeden sonra ibuprofen ile tedavi edilmelidir. Benzeri bir değerlendirme, kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara) olan hastalarda uzun süreli bir tedaviyi başlatırken de yapılmalıdır.

Gastrointestinal (Gİ) kanama ve perforasyon riski

NSAİ ilaçlarla tedavi edilen hastalarda herhangi bir zamanda, gastrointestinal kanama, ülserasyon ya da perforasyon gibi ciddi gastrointestinal toksisite oluşturabilir. Bu advers olaylar fatal olabilir ve önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da vermeksizin, veya önceden ciddi gastrointestinal olay öyküsü bulunarak ya da bulunmaksızın ortaya çıkabilir.

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 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 düşünülmelidir.

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

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

Oral kortikosteroidler, antikoagülanlar (warfarin, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri veya aspirin gibi antitrombositer ilaçlar) gibi ülserasyon veya kanama riskini arttırabilecek ilaçlarla birlikte uygulanan tedavilerde dikkatli olunmalıdır.
Yaşlı hastalarda NSAİ 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.

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 ilaç ve ADE (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri alanlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmesini sağlar.

Hematolojik etkiler

İbuprofen, diğer NSAİİ'ler gibi, trombosit agregasyonunu inhibe edebilir ve kanama zamanını uzatabilir.

Respiratuvar etkiler

İbuprofen, geçmişinde veya halen bronşiyal astım öyküsü bulunan hastalarda bronkospazm gelişmesini tetikleyebilir.

Aseptik menenjit

İbuprofen tedavisindeki hastalarda nadiren aseptik menenjit gözlenmiştir. Bu durum sistemik lupus eritematosus ve ilişkin bağ dokusu hastalıkları bulunan hastalarda 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, 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 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.

Bu ürün her bir ölçeğinde (5 mL) 2,225 g sorbitol içermektedir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Sorbitol zaman zaman midede huzursuzluk ve diyareye neden olabilir.
Ayrıca içerdiği parahidroksibenzoatlar nedeniyle, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

Küçük bir grup insan bu üründe bulunan günbatımı sarısına (E110) alerjik olabilir. Alerjik reaksiyonlar seyrektir fakat aspirine alerjik olan kişilerde E110 ile alerjik reaksiyon yaygındır. Aspirine alerjik kişiler DUFEN kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İbuprofen ile aşağıdaki ajanların kombinasyonundan kaçınılmalıdır:

Antikoagülanlar (dikumarol grup, warfarin): Deneysel çalışmalar, ibuprofenin, warfarinin kanama süresine olan etkilerini güçlendirdiğini göstermektedir. NSAİİ' ler ve dikumarol grubu aynı enzim yani CYP 2C9 ile metabolize olmaktadır. NSAİİ' ler warfarin gibi antikoagülanların etkisini artırabilir.

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

Metotreksat: NSAİİ'ler, metotreksatın tübüler 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.

Aspirin (Asetilsalisilik asit): NSAİİ içeren başka ürünlerde olduğu gibi, artan advers etki potansiyeli nedeniyle, birlikte verilmemesi gerekmektedir**.** Deneysel veriler eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz aspirinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini engelleyebildiğini göstermektedir. Ancak bu verilerdeki kısıtlamalar ve *ex vivo* verilerin klinik durumları değerlendirmedeki belirsizlikleri, düzenli ibuprofen kullanımı konusunda kesin sonuçlara varılamayacağını göstermektedir ve 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 NSAAİ'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 alkolun 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 dâhil 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, serotonin 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.

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.

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

CYP2C9 İnhibitörleri: Ibuprofenin, CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, ibuprofene (CYP2C9 sübstratı) 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.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C/D (3. trimester)'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

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

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

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

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

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

Doğum ve doğum eyleminin başlaması gecikebilir. Anne ile çocuğun her ikisinde de daha fazla kanama eğilimi ile birlikte doğum süresi uzayabilir.
Sonuç olarak, ibuprofen gebeliğin üçüncü trimestri boyunca kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BALAFEN®, 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

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

İbuprofen ile en azından ilişkisi olası bulunan yan etkiler, MedDRA sıklık konvansiyonu ve sistem organ sınıfı ile aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: Çok yaygın (≥1/10), Yaygın (≥1/100 ile < 1/10), Yaygın olmayan (≥1/1.000 ile < 1/100), Seyrek (≥1/10.000 ile < 1/1.000), Çok Seyrek (<1/10.000) ve bilinmeyen (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın Olmayan	Rinit
	Seyrek	Aseptik menenjit (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 lenf sistemi hastalıkları	Seyrek	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 halüsinasyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
	Yaygın Olmayan	Parestezi
	Seyrek	Optik nevrit, somnolans
Göz hastalıkları	Yaygın Olmayan	Görme bozukluğu
	Seyrek	Toksik optik nöropati
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın Olmayan	Duyma bozukluğu
	Seyrek	Tinnitus, vertigo
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
	Seyrek	Gastrointestinal perforasyon
	Çok Seyrek	Pankreatit
	Bilinmeyen	Kolit ve Crohn hastalığı
Hepato-biliyer 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
	Seyrek	Stevens-Johnson sendromu dahil büllöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme
	Bilinmeyen	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)
Böbrek ve idrar hastalıkları	Yaygın Olmayan	Tubulo interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
	Seyrek	Ödem

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler, özellikle yüksek dozlarda (2.400 mg/gün) ve uzun süreli tedavide ibuprofen kullanımının, arteryel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü veya inme, bkz. bölüm 4.4) riskinde küçük bir artışa neden olabileceğini göstermektedir. Özellikle yaşlı hastalarda gastrointestinal ülserler, perforasyon veya kanama zaman zaman ölümcül olabilmektedir (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 eritematoz 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.

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

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

Süpheli 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

Çocuklarda veya yetişkinlerde 100 mg/kg'ın altındaki dozlarda genellikle toksisite belirtileri ve semptomları gözlenmemiştir. Ancak, bazı durumlarda destekleyici tedavi gerekli olabilir. Çocuklarda, 400 mg/kg veya daha yüksek dozların oral uygulanmasını takiben toksisite belirtilerinin ve semptomlarının ortaya çıktığı görülmüştür.

Belirtiler

Önemli miktarlarda ibuprofen yutan çoğu hasta, 4-6 saat içinde belirtiler gösterecektir. En sık bildirilen belirtiler, bulantı, kusma, abdominal ağrı, letarji ve baş dönmesidir. Merkezi sinir sistemindeki (MSS) etkileri arasında, baş ağrısı, kulak çınlaması, sersemlik hali, konvülsiyon ve bilinç kaybı yer almaktadır. Nadiren, nistagmus metabolik asidoz, hipotermi, renal etkiler, gastrointestinal kanama, koma, apne ve MSS ve solunum sistemi depresyonu olguları

gözlenmiştir. Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz oluşabilir. Hipotansiyon, bradikardi ve taşikardi gibi kardiyovasküler toksisite olguları da bildirilmiştir. Anlamlı ölçüde doz aşımı olması durumunda, böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı görülebilir.
Eğer başka ilaçlarla birlikte alınmamışsa, doz aşımı genellikle iyi tolere edilmektedir.

Tedavi
Hastalar semptomatik olarak gerektiği şekilde tedavi edilmelidir. Potansiyel toksik miktarların alımından sonraki 1 saat içerisinde aktif karbon kullanımı düşünülmelidir. Yetişkinlerde alternatif olarak, potansiyel yaşamı tehdit edici doz aşımının alımından sonraki 1 saat içerisinde gastrik lavaj düşünülmelidir.
İdrar çıkışının iyi olduğundan emin olunmalıdır.
Böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından izlenmelidir.
Hastalar, potansiyel toksik miktarların alımından sonra en az 4 saat gözlemlenmelidir.
Sık veya uzayan konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir. Diğer önlemler hastanın klinik durumu doğrultusunda belirlenebilir.
En güncel bilgilere ulaşmak için, size en yakın yerel zehir danışma merkezini arayınız.

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 aspirinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini engelleyebildiğini göstermektedir. Bir çalışmada, hızlı salımlı aspirin 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 kısıtlamalar ve *ex vivo*

verilerin klinik durumları değerlendirmedeki belirsizlikleri, düzenli ibuprofen kullanımı konusunda kesin sonuçlara varılamayacağını göstermektedir ve arasıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir.

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.

Dağılım

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

Metabolizma

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 gluküronik 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.

Özel popülasyonlar

Yaşlılar

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

Çocuklar

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.

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).

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).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Tür	Seks	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	200-1.600	200	400	200	400	800
Fare (ip)	E	100-1.600	100	200	100	200	800
Sıçan	E	400-1.600	400	800	800	1.600	1.600
Sıçan (sc)	E	400-1.600	800	1.600	800	1.600	1.600

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 papiler değişiklikler bulundu. Bu bulgular, non-steroidal antienflamatuvarlar için tipiktir ve insanlarda anlamlılığı şüphelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Metil hidroksibenzoat (E218)

Propil hidroksibenzoat (E216)

Gün batımı sarısı (E110)

Portakal esansı

Sorbitol (E420)

Krospovidon

Avicel RC 591

Tween 20

Sakarin sodyum

Deiyonize su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Tip III amber rengi cam şişede 100 ml ve 120 ml şurup, plastik şurup ölçeğiyle birlikte.

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

Özel bir talimat yoktur.

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik'lerine uygun olarak imha edilmelidir. Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Orbis Pharma İlaç ve Kimya Kozmetik Medikal San. Tic. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.
Buyaka 2 Sitesi 3 Blok No: 8C/1
Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2026/335

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.08.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ