

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İBUDEX 400 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Deksibuprofen 400 mg

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya) (E322) 0,7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, oblong, her iki yüzeyi derin çentikli, bikonveks film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İBUDEX, osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit 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:

Hafif ve orta şiddetli ağrıların tedavisinde deksibuprofen için önerilen başlangıç dozu 200 mg'dır ve günlük dozajın 600 mg deksibuprofen olması tavsiye edilir.

Tek dozda uygulanabilen maksimum deksibuprofen miktarı 400 mg'dır.

Akut durumlar ya da alevlenmeler söz konusu olduğunda günlük deksibuprofen dozu geçici olarak 1200 mg'a kadar artırılabilir. Önerilen günlük maksimum deksibuprofen dozu 1200 mg'dır.

Dismenore için önerilen günlük deksibuprofen dozu 600 ile 900 mg arasındadır ve bu 3 ayrı doza bölmek suretiyle uygulanır. Bu endikasyon için deksibuprofen'in maksimum tek dozu 300 mg olup maksimum günlük dozu ise 900 mg'dır.

Önerilen günlük deksibuprofen dozu 600 ile 900 mg arasındadır ve bu 3 ayrı doza bölmek suretiyle uygulanır.

Semptomatik tedavide kullanılan bir ilaç olduğu için semptomlar ortadan kalktığında ilaç kullanımı bırakılır. Duruma göre ilacın birkaç gün ya da birkaç hafta veya daha uzun bir süre kullanılması gerekebilir. Doz, hastalığın ve hastadaki yakınmanın ciddiyetine göre ayarlanmalıdır. Kronik

kullanımda doz ayarlaması hastanın bulgularını yeterince kontrol altına almayı sağlayan minimum idame dozu esas alınarak yapılmalıdır.

Uygulanacak doz, hastalığın şiddeti ve hastanın şikayetleri doğrultusunda düzenlenmelidir. İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gerekli olan en düşük etkin dozun en kısa sürede kullanılması ile en aza indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

İBUDEX, yemekler ile birlikte alınabildiği gibi yemek arasında da alınabilmektedir. Özellikle kronik kullanım söz konusu olduğunda, non-steroidal anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar genel olarak gastrointestinal tahrişi azaltmak için tercihen gıdalarla birlikte alınmaktadır. Ancak, bazı hastalar tabletleri öğün ile veya hemen öğün sonrasında aldıklarında ilaç etkisinin ortaya çıkışında gecikme oluştuğunu bildirmektedirler.

Üzerlerindeki çentikler sayesinde deksibuprofen içeren tabletler bölünebilmekte ve kolay yutulabilmektedir. Tabletleri çentiğinden ikiye bölerek kullanmak, ilacı tam olarak ‘eşit’ iki yarım doza ayırmaz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Başlangıç dozunu hafif ve orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda azaltmak gerekir.

Deksibuprofen ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Hafif ve orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedaviye azaltılmış dozlarda başlanmalı ve bu hastalar yakından takip edilmelidir. Deksibuprofen ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaş altı gençlerde henüz güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmadığı için bu yaş grubu bireylerde deksibuprofen kullanımını önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda tedaviye en düşük etkin dozu tercih edilerek başlanmalıdır. İlacın genel popülasyon için önerilen dozlarına ancak hastanın başlangıç dozunu iyi tolere etmesi durumunda çıkılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Deksibuprofen aşığıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Deksibuprofen’e ya da diğer NSAİ ilaçlardan birine veya ürünün içeriğinde bulunan herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalar,

- Geçmişinde deksibuprofen ile benzer etkilere sahip aspirin veya diğer bir NSAİ ilaç kullanımı sırasında astım, bronkospazm, akut rinit, nazal polip, ürtiker ya da anjiyonörotik ödem yakınması bulunan hastalar,
- Aktif gastrointestinal ülseri mevcut olan veya ülser şüphesi bulunan hastaların yanı sıra geçmişinde tekrarlayan gastrointestinal ülser yakınması olduğunu bildiren hastalar,
- Gastrointestinal kanaması bulunan ya da diğer organ sistemlerinden herhangi birinde aktif kanaması olan hastaların yanı sıra kanama bozukluğu tanısı konmuş hastalar,
- Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit tanısı konmuş olup anılan rahatsızlıkların aktif döneminde bulunanlar,
- Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar (NYHA Sınıf IV),
- Böbrek yetmezliği ileri düzeyde olan hastalar (GFR < 30 ml/dk),
- Karaciğer fonksiyonları ileri düzeyde bozulmuş olan hastalar,
- Kanama ya da pıhtılaşma bozukluğu olan ya da antikoagülan tedavi alan hastalar,
- Gebeliğin son trimesterinde olan kadınlar,
- Koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde

İBUDEx lesitin (soya) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan kişiler bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk

NSAİ'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. İBUDEx koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) risk

NSAİ'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 hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Uyarılar

Kardiyovasküler etkiler

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. Deksisibuprofen ile ilgili olarak arteriyel trombotik risk üzerine sınırlı veri

bulunmasına rağmen, yüksek doz deksibuprofen (1200 mg/gün) ile oluşan riskin, yüksek doz ibuprofen (2400 mg/ gün) ile oluşan riske benzerliği kabul edilebilir.

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 (1200 mg/gün) kaçınarak deksibuprofen ile tedavi edilmelidirler.

Özellikle yüksek dozlarda deksibuprofen (1200 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'lerde olduğu gibi, İBUDEX de yeni hipertansiyon başlangıcına veya daha önceden mevcut olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir ve bu iki durum da kardiyovasküler olay riskinin artmasına neden olabilir. Tiyazid grubu diüretikler ya da loop diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedaviye yanıtları azalabilir. İBUDEX 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. İBUDEX sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

İBUDEX dahil NSAİİ'ler mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta 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) 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 arttıracak 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 düşünölmelidir.

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 alım inhibitörleri ya da asetilsalisilik asit gibi antitrombotik ajanlar, birlikte kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Deksibuprofen 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).

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 dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyonun gözlenme riskinin çok yüksek olduğu hastalar böbrek fonksiyonlarında 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 dönmektedir.

12 ila 18 yaş arasındaki dehidrate çocuk ve adölesanlarda renal yetmezlik riski bulunmaktadır.

İlerlemiş böbrek hastalıkları:

Deksibuprofenin ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalardan elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda İBUDEx tedavisi önerilmemektedir. Eğer İBUDEx tedavisine başlanmalysa, renal fonksiyonların yakından takip edilmesi önerilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi İBUDEx ile de, ilaca daha önceden maruz kalıp kalmadığı bilinmeyen bazı hastalarda, anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. İBUDEx 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:

NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekfoliyatif 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 İBUDEX kullanımı durdurulmalıdır.

Hamilelik:

Gebeliğin üçüncü trimesterinde diğer NSAİİ'ler gibi İBUDEX 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

İBUDEX'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.

İBUDEX'in içeriğindeki deksibuprofenin [ateş ve] inflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumlarının komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanılabilirliğini azaltabilir.

Hepatik etkiler:

İBUDEX 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 ölümlle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

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

Hematolojik etkiler:

İBUDEX 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. İBUDEX genel olarak trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) etkilemez. İBUDEX 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 diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyonlar bildirildiği için, aspirine bu çeşit bir duyarlılığa sahip hastalar İBUDEX kullanmamalı ve önceden var olan astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Laboratuvar testleri:

Uyarıcı semptomlar olmadan ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama ortaya çıkabildiğinden, 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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bu bölümdeki bilgiler rasemik ibuprofen ve diğer NSAİ ilaçların kullanımına ilişkin deneyimlere dayanmaktadır. NSAİ ilaçlar, genel olarak, gastrointestinal ülserasyon ya da kanama veya böbrek bozukluğu riskini artırabilen diğer ilaçlar ile birlikte dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Birlikte kullanımı önerilmeyenler:

Antikoagülan ilaçlar:

NSAİ ilaçlar antikoagülanların (varfarin gibi) kanama zamanını uzatıcı etkilerini güçlendirebilirler. Birlikte kullanılmaları gerektiğinde deksibuprofen tedavisine başlarken hastada kan pıhtılaşma testleri (INR, kanama zamanı) bakılmalı ve gerekli olduğu takdirde antikoagülan ilacın dozu ayarlanmalıdır.

NSAİ ilaçların ve varfarinin etkisi gastrointestinal kanama durumlarında sinerjistik etki göstermektedir. Bu ilaçları birlikte kullanan hastalarda, tek başına kullanan hastalara göre ciddi bir gastrointestinal kanama riski söz konusudur.

15 mg/hafta ve üzerindeki dozlarda kullanılan metotreksat tedavisi:

NSAİ ilaçlar ile metotreksat 24 saati aşmayan aralıklar ile uygulandığında metotreksat'ın böbreklerden atılımının azalmasına bağlı olarak plazma düzeylerinde artış oluşabilmektedir. Bu yüzden yüksek doz metotreksat alan hastalarda deksibuprofen kullanımı önerilmez.

Lityum:

NSAİ'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 NSAİ tarafından inhibisyonuna dayandırılmıştır. Bu nedenle, NSAİ'lerle lityum birlikte uygulandığında, hastalar lityum toksisitesine karşı yakından izlenmelidir.

Diğer NSAİ ilaçlar ve salisilat türevleri (asetilsalisilik asidin antitrombotik tedavide uygulanan 100 mg/gün civarındaki dozunu aşan miktardaki kullanımı): Değişik NSAİ ilaçlar birlikte kullanıldığında gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskini artırdığından deksibuprofenin diğer NSAİ ilaçlar ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Birlikte kullanımda dikkatli olunması gerekenler:

Asetilsalisilik asit:

Deksibuprofenin asetilsalisilik asit ile beraber kullanımda serbest klirensi değişmemesine rağmen protein bağlanma oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir fakat genel olarak asetilsalisilik asit ve deksibuprofenin 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. Arasına kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1). Deksibuprofen için mevcut veri bulunmamasına rağmen, deksibuprofen (=S(+)-ibuprofen) (ibuprofenin farmakolojik aktif enantiyomeri) ve düşük doz asetilsalisilik asit arasında bir benzer etkileşim olabileceği kabul edilebilir.

Antihipertansif ilaçlar:

NSAİ ilaçlar muhtemelen vazodilatör prostaglandinlerin inhibisyonuna bağlı olarak beta blokor ilaçların etkililiğini azaltabilirler.

NSAİ ilaçlar ile anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin-II reseptör antagonistlerinin birlikte kullanımı akut böbrek yetmezliği riskinde artışa sebep olabilir; bu risk artışı, özellikle böbrek fonksiyonları yetersiz olan hastalarda daha belirgin olabilir. Bu şekildeki kombine tedavi yaşlı ve/veya dehidrate bir hastaya uygulandığında glomeruler filtrasyon üzerindeki doğrudan etkisi nedeniyle akut böbrek yetmezliğine sebep olabilmektedir. Tedavinin başlangıcında hastanın böbrek fonksiyonunun dikkatle takip edilmesi önerilir.

Ayrıca, NSAİ ilaçlar sürekli kullanımda ADE inhibitörlerinin yanı sıra anjiyotensin-II reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkilerini de teorik olarak antagonize edebilmektedir. Bu yüzden böylesi kombine tedavilerde dikkatli olunmalı ve tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonu dikkatlice izlenmelidir (ve hastalar yeterli miktarda sıvı almaları konusunda teşvik edilmelidir).

Siklosporin, takrolimus:

NSAİ ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında, böbreklerdeki prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olarak nefrotoksisite riskinde artış oluşabilir.

Kombine kullanımda hastaların böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi zorunludur, özellikle de yaşlı hastalarda.

Kortikosteroidler:

NSAİ ilaçlar ile kortikosteroidler birlikte kullanıldıklarında gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış oluşabilir.

Digoksin:

NSAİ ilaçlar plazma digoksin düzeyini artırıp digoksin toksisite riskini yükseltebilirler.

Düşük doz (<15 mg/hafta) metotreksat tedavisi:

İbuprofen'in metotreksat düzeylerini artırdığı bildirilmiştir. Dekсібuprofen'in düşük doz metotreksat ile birlikte kullanımı söz konusu olduğunda hastanın kan değerleri, özellikle de tedavinin başlangıç dönemlerinde, dikkatle takip edilmelidir. Hastada hafif düzeyde bile olsa bir böbrek yetmezliği mevcut ise ve yaşlılık da söz konusuysa gözlemlerin sıkılaştırılması gerekir. Böbrek fonksiyonları da metotreksat klerensindeki herhangi bir azalmayı önceden tespit edebilmek adına düzenli olarak izlenmelidir.

Ayrıca NSAİ ilaçların tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat akümülyasyonunu yarışmalı olarak inhibe ettiği raporlanmıştır. Bu durum metotreksat toksisitesinde artışa işaret olabilmektedir. NSAİ ilaçların ve metotreksatın birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Fenitoin:

İbuprofen fenitoini bağlandığı protein yapıardan ayırarak serum fenitoin düzeylerini artırıp toksisite yaratıyor olabilir. Bu etkileşim hakkındaki klinik kanıtlar kısıtlı olmakla birlikte,

plazmadaki yoğunluğunu tayin ederek ve/veya toksisite belirtilerini gözleyerek fenitoin dozunun ayarlanması önerilmektedir.

Tiazidler, tiazid benzeri maddeler, kıvrım diüretikleri ve potasyum tutucu diüretikler:

Bir NSAİ ilaç ile bir diüretiğin birlikte kullanımı böbrek kan akımındaki azalmaya sekonder böbrek yetmezliği riskini artırabilir.

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemlere göre 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.

Plazma potasyum düzeyini artıran ilaçlar:

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, deksibuprofen de potasyum düzeylerinin artışına sebep olan potasyum tutucu diüretik, ADE inhibitörü, anjiyotensin-II reseptör antagonisti, siklosporin veya takrolimus gibi immünsupresanlar, trimetoprim, heparin, vb. tedaviler ile birlikte kullanımda serum potasyum düzeyinin artışıyla bağlantılı olabileceğinden hastalar bu açıdan izlenmelidir.

Trombolitik ilaçlar, tiklopidin ve antitrombotik ajanlar:

Deksibuprofen trombosit agregasyonunu trombosit siklooksijenazını inhibe ederek engeller. Bu yüzden, artmış antitrombotik etkililik riskini önlemek adına deksibuprofeni trombolitik ilaçlar, tiklopidin ve benzeri etkili diğer ajanlar ile birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca antitrombotik ajanlarla NSAİ kullanımında gastrointestinal kanama riskinde artış mevcuttur.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar): Gastrointestinal kanama riskinde artış mevcuttur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: 1. ve 2. trimester için C; 3. trimester için D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için herhangi bir öneride bulunmayı tavsiye eden veri bulunmamaktadır.

Kontrasepsiyon ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Deksibuprofen için hamilelik döneminde maruziyete ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmalarında ise gelişimsel bir bozukluk tespit edilmemiştir fakat bu durum insanlar için geçerli olmayabilir. Hamilelerde teratojenik etkilere dair yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Prostaglandin sentezinin inhibe edilmesi hamileliği ve/veya embriyo/fetal gelişmeyi ters etkileyebilir. Prostaglandin sentezinin inhibe edilmesinin sonuçları tam olarak bilinmediği için deksibuprofen, sınıfındaki diğer ilaçlar gibi, gebeliğin ilk 5 ayında ve gerçekten ihtiyaç olduğunda kullanılmalıdır; ayrıca, mümkün olan en kısa süre boyunca ve en düşük etkin dozunda kullanılması gerekir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanılan tüm prostaglandin sentez inhibitörleri fetusu aşağıdaki durumlara maruz bırakabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozus'un erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon),
- Daha sonra böbrek yetmezliği ve oligo-hidramniyoz gelişmesine sebep olabilen böbrek fonksiyon bozukluğu,

Gebeliğin sonunda ise anne ve yenidoğanın aşağıdaki durumlara maruz kalması söz konusudur:

- Kanama zamanının uzaması,
- Uterus kasılmalarının inhibisyonu nedeniyle doğum sürecinin gecikmesi ya da uzaması.

Muhtemel persistan pulmoner hipertansiyon ile ductus arteriosus'un erken kapanması riskinden dolayı İBUDEX gebeliğin son 3 ayında kullanımını kontrendikedir. İBUDEX diğer trimesterlerde kesin olarak gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Deksibuprofen anne sütü ile az miktarda atılmaktadır (süte geçmektedir). Düşük doz ve kısa süreli tedavi ile deksibuprofen emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Siklooksijenaz inhibisyonu yaptığı ya da prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer tüm ilaçlar gibi deksibuprofen kullanımının da doğurganlık yeteneğini geri dönüşlü olarak zayıflatması söz konusu olduğundan çocuk sahibi olmayı planlayan kadınlara önerilmemektedir.

İbuprofen ve diğer NSAİ ilaçlarla yapılan deneysel çalışmalar üreme toksisitesine yol açtıklarını göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi veya bitkinlik gibi yan etkilerin görülmesi durumunda deksibuprofen tedavisi alan hastanın reaksiyon yeteneğinde azalma meydana gelebilir. Hastanın araç ya da makine kullanımı gibi yoğun dikkat gerektiren faaliyetlerde bulunması söz konusu olduğunda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Tek doz ya da kısa süreli deksibuprofen kullanımında ise özel önlem almaya gerek yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik deneyimler deksibuprofen kullanımında oluşan istenmeyen etki riskinin rasemik ibuprofen ile kıyaslanabilir düzeyde olduğunu göstermiştir.

En yaygın rastlanan istenmeyen etkiler gastrointestinal sistem ile ilgili olanlardır. Peptik ülser, perforasyon ve GI kanama, bazen ölümcül olabilir ve özellikle yaşlılarda görülebilir. İlaç uygulamasını takiben bulantı, kusma, diyare, hazımsızlık, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolitin şiddetlenmesi ve Crohn hastalığı rapor edilmiştir. Daha az sıklıkla gastrit görülmüştür.

NSAİ tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kardiyak yetmezlik bildirilmiştir. Çok nadir olarak da Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi büllöz reaksiyonlar mevcuttur.

Aşağıda listelenen istenmeyen etkilerin çoğunluğu rasemik ibuprofen kullanımında ortaya çıkmıştır; bunların bazıları deksibuprofen kullanımında hiç gözlenmemiştir, bir kısmı ise anılan sıklıkta bildirilmemiştir.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, pansitopeni, agranülositoz, aplastik anemi hemolitik anemi, kanama zamanında uzama

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, rinit, bronkospazm

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon

Deksibuprofen kullanımında henüz jeneralize aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmemiştir; fakat, rasemik ibuprofen ile edinilen klinik deneyimler bu olasılığın tamamen dışlanamayacağına işaret etmektedir. Bu tip bir reaksiyonun bulguları arasında kızamık döküntülerin eşlik ettiği ateş, karın ağrısı, baş ağrısı, bulantı ve kusma, karaciğer hasarına ilişkin belirtiler olabileceği gibi aseptik menenjit de bulunabilir. İbuprofen kullanımı sırasında olduğu bildirilen aseptik menenjit

olgularının çoğunda risk faktörü olarak altta yatan sistemik lupus eritematozus ya da diğer bir kollajen doku hastalığı gibi otoimmün hastalık mevcut olduğu bildirilmiştir.

Ciddi jeneralize aşırı duyarlılık reaksiyonunda hastada yüz, dil ve larinks şişmesi, bronkospazm, astım, taşikardi, hipotansiyon ve şok meydana gelebilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Bitkinlik veya uyku hali, baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo

Yaygın olmayan: Uyku bozukluğu, anksiyete, huzursuzluk, görsel rahatsızlıklar, kulak çınlaması

Seyrek: Psikotik reaksiyon, sinirlilik, alınganlık artışı, depresyon, bilinç bulanıklığı ve zaman-mekan uyumunda bozulma, geri dönüşlü toksik ambliyopi, işitme bozukluğu

Çok seyrek: Aseptik menenjit

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: (Deksibuprofen ile tedavide) Periferik ödem

Hipertansif veya böbrek bozukluğu olan hastalar sıvı tutulmasına daha yatkın görülmektedir.

Hipertansiyon veya kalp yetmezliği (özellikle yaşlı hastalarda) ortaya çıkabilir.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Hazımsızlık, ishal

Yaygın: Bulantı, kusma, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Gastrointestinal ülserler ve kanama*, ülseratif stomatit

Seyrek: Gastrointestinal perforasyon, flatulans, kabızlık, özofajit, özofagus darlıkları, divertikuler hastalığın alevlenmesi, hemorajik kolit, kolitis ülseroza, Crohn hastalığı

*Gastrointestinal kan kaybı meydana gelmesi halinde hastada anemi ve hematemez gelişebilir.

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: (Rasemik ibuprofen ile tedavide) Karaciğer fonksiyon bozukluğu, hepatit ve sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntülü kızarıklık

Yaygın olmayan: Ürtiker, kaşıntı, purpura (alerjik purpura dahil)

Çok seyrek: Eritema multiforme, epidermal nekroliz, sistemik lupus eritematozus, alopesi, ışığa duyarlılık reaksiyonları, stevens-johnson sendromu gibi ciddi deri reaksiyonları, akut toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), alerjik vaskülit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: NSAİ ilaç kullanımından edinilmiş deneyimlere dayanarak; interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği gibi olasılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Araştırmalar:

Çok seyrek: İnfeksiyonla ilişkili inflamasyon artışı

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). Dekсібuprofen ile ilgili olarak arteriyel trombotik risk üzerine sınırlı veri bulunmasına rağmen, yüksek doz dekсібuprofen (1200 mg/gün) ile oluşan riskin, yüksek doz ibuprofen (2400 mg/gün) ile oluşan riske benzerliği kabul edilebilir.

şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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; eposta:tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Dekсібuprofen'in akut toksisite oluşturma potansiyeli düşüktür. Tek doz halinde 54 g'a kadar rasemik ibuprofen almış hastalar dahi yaşamlarını sürdürmüşlerdir. Rasemik ibuprofen'in 80 ile 100 mg/kg üzeri dozlarda alınmasının risk oluşturduğu belirtilmiştir.

Doz aşımına ilişkin bulgular genellikle ilk 4 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Karın ağrısı, bulantı, kusma, letarji, uyuşukluk, baş ağrısı, nistagmus, kulak çınlaması ve ataksi gibi hafif bulgular en sık rastlanılan belirtilerdir. Gastrointestinal kanama, hipotansiyon, hipotermi, metabolik asidoz, bilinç kaybı, böbrek fonksiyonunda bozulma, koma, erişkin solunum güçlüğu sendromu gibi orta ve ağır şiddetli bulgular nadiren meydana gelebilmektedir. Aşırı dozu takiben çok küçük çocuklarda geçici apne periyodları oluşabilmektedir.

Doz aşımının tedavisi bulgulara yöneliktir ve spesifik antidot mevcut değildir. Bulgu oluşturması beklenmeyen düşük miktar (< 50 mg/kg) dekсібuprofen alımı söz konusu olduğunda sindirim sistemindeki rahatsızlığı hafifletmek üzere hastaya su içirilmelidir. Aşırı derecede yüksek doz alımı söz konusu olduğunda ise aktif kömür uygulanmalıdır.

Hastaya doz aşımını takip eden ilk 60 dakika içinde müdahale edilebilirse kusturmak suretiyle midesi boşaltılmalıdır. Eğer yaşamı tehdit edecek dozda ilaç alımı söz konusu değilse ve de ilk 60 dakikalık dönem geçilmişse hastaya kusturma yöntemi uygulanmamalıdır.

Dekсібuprofen plazma proteinlerine sıkıca bağlandığından, doz aşımı tedavisinde hastaya zorlu diürez, hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon gibi uygulamalarla faydalı olunması söz konusu değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Anti-inflamatuvar ve antiromatizmal ürünler (non-steroidler), propiyonik asit türevleri

ATC kodu: M01AE14

Etki mekanizması:

Propiyonik asit türevi bir nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç olan deksibuprofen antiinflamatuvar ve antiromatizmal etkililiğe sahiptir.

Deksibuprofen (= S(+)-ibuprofen), farmakolojik olarak rasemik ibuprofen'in aktif enantiomeridir. Rasemik ibuprofen anti-inflamatuvar ve analjezik etkiye sahip nonsteroid yapıda bir maddedir. Etki mekanizmasının prostaglandin sentezinin inhibisyonu olduğu düşünülmektedir. Rasemik ibuprofen ile deksibuprofen'in önerilen dozlarındaki etkililiğini kıyaslamak amacıyla osteoartrit olgularında yapılan 15 gün süreli bir çalışmanın yanı sıra ağrı semptomu bulunan dismenore olgularındaki diğer bir çalışmada da deksibuprofen'in en az rasemik ibuprofen kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Klinik etkililik:

Deksibuprofen film kaplı tabletlerin klinik etkililiği, çok sayıda klinik araştırmada incelenmiş; deksibuprofenin en az rasemik ibuprofen, selekoksib, naproksen ve diklofenak kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Deksibuprofenin, farmakokinetik izlenimlerde beklenenden daha düşük dozlarda rasemik ibuprofen yararlı klinik etkililiği gösterdiği belirtilmiştir.

Ağrılı kalça osteoartritli hastalarda, günde 1200 mg ya da 600 mg dozda kullanılan deksibuprofenin, günde 2400 mg dozda kullanılan rasemik ibuprofene göre etkililik ve tolerabilitesi; bir prospektif, randomize, çift-kör karşılaştırmalı çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmaya katılan toplam 178 hastada, 15 gün süre ile günde 3 kez kullanılan 200 mg ve 400 mg deksibuprofenin ve 800 mg rasemik ibuprofenin karşılaştırmalı etkililiği incelenmiştir. Çalışmada, WOMAC indeks gelişimine göre, 15 günlük tedavi sonucunda, günde 3 kez kullanılan 400 mg dozda deksibuprofenin günde 3 kez kullanılan 800 mg dozda ibuprofene eşdeğer olduğu, bununla birlikte 400 mg dozda deksibuprofenin, 800 mg dozda ibuprofene oranla sınırdan bir üstünlük sağladığı bildirilmiştir.

8 günlük tedavi sonrasında WOMAC indeks değerlendirmesinde, günde 3 kez kullanılan 400 mg dozda deksibuprofenin, günde 3 kez kullanılan 800 mg dozda ibuprofene karşı üstünlük gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca günde 3 kez kullanılan 400 mg dozda deksibuprofenin, istatistiksel açıdan günde 3 kez kullanılan 200 mg dozda deksibuprofene üstünlük gösterdiği ve 200 mg dozda deksibuprofenin, 800 mg dozda ibuprofene eşdeğer etkililikte olduğu bildirilmiştir (800 mg ibuprofen tedavisinin üstün olduğunu gösteren hafif bir eğilim vardır).

Ağrılı diz osteoartriti olan hastalarda deksibuprofen ve diklofenak etkililik ve toleransının karşılaştırıldığı randomize, çift-kör çalışmada; 55 hastaya, 15 gün boyunca günde 3 kez 300 mg dozda deksibuprofen ya da günde üç kez 50 mg dozda diklofenak verilmiştir. Sonuçta deksibuprofenin ağrılı diz osteoartrit tedavisinde diklofenaka eşit etkililik gösterdiği bildirilmiştir.

Primer dismenoreli hastalarda günde 3 defa kullanılan 200 mg deksibuprofenin, 300 mg deksibuprofenin ve 400 mg rasemik ibuprofenin etkililiğinin karşılaştırılması amacıyla bir çalışma düzenlenmiştir. 77 hastada, birbirini izleyen 3 menstruel siklus dönemi boyunca, randomize, dengeli, çift-kör, çapraz düzenli çalışma yapılmıştır. Etkililik verilerinin istatistik değerlendirmesi, ağrı tedavisine ve ağrı yoğunluğunda azalmaya bağlı olarak 200 mg ve 300 mg deksibuprofen dozlarının 400 mg ibuprofen dozlarına eşdeğer olduğunu belirtmiştir. Ağrı tedavisinde, 200 mg deksibuprofen ve 300 mg ibuprofen arasında doz etkililik ilişkisi olduğu bildirilmiştir. İki deksibuprofen dozu için ağrı yoğunluğunda azalmada farklılık gözlenmemiştir.

Alt çene üçüncü moların tek taraflı cerrahi operasyonla alındığı hastalarda, 200 mg deksibuprofen film kaplı tabletlerin 400 mg ibuprofen film kaplı tabletlerle karşılaştırıldığı bir çift-kör, plasebo kontrollü çalışma düzenlenmiştir. Bu çalışma, alt çenede çarpık üçüncü molar dişin uzaklaştırılması için dental cerrahi operasyonuna giren 344 hastada yapılmıştır. Hastalar aşağıdaki çalışma tedavilerinden birini tek doz almak için rastgele gruplara ayrılmıştır: plasebo tablet (n: 85), 200 mg deksibuprofen film kaplı tablet (n:86) , 400 mg deksibuprofen film kaplı tablet (n: 86) ya da 400 mg ibuprofen film kaplı tablet (n:87). Hastaların post operatif diş ağrısının ortadan ciddiye doğru ilerlediğini bildirdiği operasyondan sonraki 3 saat içerisinde, hastalara ilaçlar uygulanmıştır. Çalışmada ibuprofenin tüm formlarının belirgin ağrı tedavisi sağladığı belirlenmiştir. Ağrı tedavisinde, 400 mg dozda deksibuprofen, 200 mg dozda deksibuprofenden ve 400 mg dozda ibuprofenden daha iyi etkililik göstermiştir. 200 mg deksibuprofen ve 400 mg ibuprofen dozları, ağrı tedavisinde karşılaştırılabilir etkililik göstermiştir.

Bu çalışma Dionne ve McCullagh (1998)'in çalışmasının sonuçları ile paralellik göstermektedir. 200 mg ve 400 mg deksibuprofenin; 400 mg rasemik ibuprofene ve plasebo tedavisine göre üstünlüğünün karşılaştırıldığı çalışmada, diş ağrısının oral cerrahi modeli kullanılmıştır. 400 mg dozda deksibuprofen kullanımı ile sağlanan analjezi, 200 mg dozdaki tek enantiyomer kullanımına göre daha uzun etkilidir. Deksibuprofenin her iki dozu da rasemik enantiyomere göre üstün bulunmuştur. (Dionne ve McCullagh (1998)).Bu çalışmada kullanılan katılımcı sayısı 176 olup, diğer klinik çalışmada kullanılan katılımcı sayısından daha azdır. Bu iki çalışmanın sonuçları eşdeğerdir.

Ağrılı diz osteoartriti olan hastalarda, günde iki defa kullanılan 400 mg dozunda deksibuprofenin, günde iki defa 500 mg dozunda kullanılan naproksene karşı etkililik ve güvenliliği, çift-kör, kontrollü, randomize, karşılaştırmalı bir klinik çalışmada incelenmiştir. Dengeli, randomize, çift-kör çalışma dizaynına göre, 15 gün boyunca, 140 hasta, günde iki defa 400 mg deksibuprofen film kaplı tablet ya da günde iki defa 500 mg naproksen film kaplı tablet kullanmışlardır. İki tedavi

grubu arasında demografik veride, ilişkili ya da belirgin bir farklılık bulunmamaktadır. İstatiksel analizler, tüm etkililik parametreleri konusunda iki tedavinin eşit olduğunu göstermektedir.

Ağrılı diz osteoartriti olan hastalarda, günde iki defa kullanılan 400 mg dozunda deksibuprofenin, günde iki defa 100 mg dozunda kullanılan selekoksib, çift-kör, kontrollü, randomize, karşılaştırmalı klinik araştırmada karşılaştırılmıştır. Dengeli, randomize, çift-kör çalışma dizaynına göre, 15 gün boyunca, 148 hasta, günde iki defa 400 mg deksibuprofen ya da günde iki defa 100 mg selekoksib kullanmışlardır. İki tedavi grubu arasında demografik veride, ilişkili ya da belirgin bir farklılık bulunmamaktadır. İstatiksel analizler, tüm etkililik parametreleri konusunda iki tedavinin eşit olduğunu göstermektedir.

Soğuk algınlığı olan 400 hastada, grip benzeri semptomların tedavisinde deksibuprofenin iki farklı dozunun etkililiği, rasemik ibuprofen ve plasebo etkililiği ile karşılaştırılmıştır. 38.5°C vücut sıcaklığı ile seyreden, akut grip benzeri semptomlar ile birlikte kas ağrısı, eklem ağrısı ya da baş ağrısı gösteren hastalara; 4 gün boyunca, günde 3 kez 200 mg dozunda deksibuprofen, günde 3 kez 300 mg dozunda deksibuprofen, günde 3 kez 400 mg ibuprofen verilmiştir. 400 mg rasemik ibuprofen kullanımı, vücut ısısında beklenen bir azalma sağlamıştır. 200 mg ve 300 mg dozlarında deksibuprofen, süre ve önem açısından karşılaştırılabilir antipiretik etkililik ve vücut ısısında 1,3°C'lik bir azalma etkisi göstermiştir.

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. Arasına kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5). Deksibuprofen için mevcut veri bulunmamasına rağmen, deksibuprofen (= S(+)-ibuprofen) (ibuprofenin farmakolojik aktif enantiyomeri) ve düşük doz asetilsalisilik asit arasında bir benzer etkileşim olabileceği kabul edilebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Deksibuprofen (=S(+)-ibuprofen), farmakolojik olarak rasemik ibuprofenin aktif enantiomeridir. S(+)-ibuprofen, katı, beyaz, kristalimsi beyaz bir tozdur. Farmakokinetik özellikleri açısından ibuprofene benzerdir.

Emilim:

Deksibuprofen büyük oranda ince bağırsaktan emilmektedir. Plazmadaki doruk konsantrasyon değerine ağız yoluyla alımı takiben 2 saat içinde ulaşmaktadır.

Gıdalar ile birlikte alınması durumunda doruk konsantrasyona ulaşma süresi uzamakta (aç olarak alındığında 2,1 saat olan bu süre tok alınması halinde 2,8 saat civarındadır) ve plazma doruk konsantrasyonu azalmaktadır (20,6 mg/ml'den 18,1 mg/ml'ye düşmekle birlikte bu değişim klinik açıdan anlamlı değildir). Deksibuprofenin emilen miktarı gıda ile alımdan etkilenmez.

Dağılım:

Deksibuprofen plazma proteinlerine %99 oranında bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde uğradığı hidroksilasyon ve karboksilasyon gibi metabolik transformasyon sonrasında oluşan inaktif metabolitlerinin %90'ı böbrekler, kalanı ise safra yoluyla vücuttan tamamen atılmaktadır.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1,8 ile 3,5 saat arasındadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Farmakokinetiği doğrusaldır. Plazma düzeyleri verilen dozlara bağlı olarak artış gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrekler yoluyla atıldığından, hafif ve orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunu azaltmak gerekir. Deksibuprofen ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğerde hidroksilasyon ve karboksilasyon gibi metabolik transformasyonlara uğradığından, hafif ve orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedaviye azaltılmış dozlarda başlanmalı ve bu hastalar yakından takip edilmelidir. Deksibuprofen ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaş altı gençlerde henüz güvenliliği ile etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda, serbest deksibuprofen konsantrasyonlarında artma ve serbest atılan miktarında azalma gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tekli ve tekrarlanan toksisite, üreme toksisitesi ve mutajenisite çalışmaları, deksibuprofenin toksikolojik profilinin rasemik ibuprofen ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu göstermiştir. Rasemik ibuprofen tavşanda ovülasyonu inhibe etmiş ve değişik hayvan türlerinde (tavşan, sıçan, fare) implantasyonu bozmuştur. Gebe hayvanlara ibuprofen de dahil olmak üzere prostaglandin sentez inhibitörleri uygulanmasının (genellikle terapötik dozdan yüksek dozda) pre- ve post-implantasyon kaybına, embriyo/fetal ölüme ve malformasyon oluşma ihtimalinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz
Karboksi Metil Selüloz Kalsiyum
Hidroksipropil Metil Selüloz
Kollodial Silikon Dioksit
Talk
Polietilen Glikol
Opadry II 85G18490 White *
*İçeriği:
Polivinil alkol
Titanyum Dioksit (E171)
Talk
Makrogol/PEG 3350
Lesitin (soya) (E322)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği 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

10, 20 ve 30 film tablet içeren, PVC-PVDC Opak / Alüminyum folyo ambalaj içerisinde sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler/İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

E-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

237/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ