

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRADİL FORT 400 mg film tablet.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film tablet 400 mg deksibuprofen içerir.

Yardımcı maddeler:

Gliserol triasetat 1.50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, oblong, bombeli ve her iki yüzü çentikli film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Osteoartrite bağlı ağrı ve inflamasyonun önlenmesine yönelik semptomatik tedavide,

Adet dönemi ağrılarının (primer dismenore) semptomatik tedavisinde,

Kas-iskelet sistemi ya da dental kaynaklı tüm hafif orta şiddetli ağrıların semptomatik 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.

Uygulama şekli:

TRADİL FORT, 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 200 ve 400 mg 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 güvenilirliği ile etkinliği kanıtlanmadığı için bu yaş grubu bireylerde deksibuprofen kullanımı 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 aşağıdaki 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,
- Ciddi kalp yetmezliği olan hastalar,
- 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,
- Hamileliğinin beşinci ayını tamamlamış olan gebe kadınlar.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer NSAİ ilaçlar gibi deksibuprofen kullanımı da böbrek sisteminde advers etkiler oluşturabilir ve glomeruler nefrit, interstisyel nefrit, böbrek papiller nekrozu, nefrotik sendrom ve akut böbrek yetmezliği gibi sonuçlara sebep olabilir. (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.3 Kontrendikasyonlar, 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri)

Diğer NSAİ ilaçlar gibi deksibuprofen de karaciğer parametrelerinde geçici ve hafif artışlara sebep olabilir, SGOT ile SGPT değerlerini belirgin olarak yükseltebilir. Bu parametrelerde ilgili artışlar ortaya çıktığında tedavi sonlandırılmalıdır. (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.3 Kontrendikasyonlar)

Deksibuprofen, diğer NSAİ ilaçların kullanımında yaygın biçimde gözlenen, trombosit agregasyona ve fonksiyonunun geri dönüşümlü inhibisyonuna sebep olabilir ve kanama zamanını uzatabilir. Deksibuprofen'in oral antikoagülan ilaçlar ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Uzun süredir deksibuprofen kullanan hastalarda ihtiyati önlem olarak böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının yanı sıra kan sayımlarının da takip edilmesi gerekir. Ağrı kesici ilaçların uzun süreli, yüksek dozda ve onaylı endikasyon dışı amaçlarda kullanımında bazı hastalarda baş ağrısı meydana gelebilmektedir; bu durumun tedavisi amacıyla ilaç dozu artırılmamalıdır.

Ağrı kesici ilaç kullanım alışkanlığı olan ve özellikle birkaç farklı ağrı kesiciyi birlikte kullanan kişilerde kalıcı böbrek hasarı oluşabilmekte ve böbrek yetmezliği (analjezik nefropatisi) riski söz konusu olmaktadır. Bu yüzden deksibuprofen'in rasemik ibuprofen ile ya da reçetesiz edinilen ürünler dahil diğer NSAİ ilaçlar ile birlikte kullanımından sakınılmalıdır.

Preklinik alışmalar düşük doz asetilsalisilik asit ile sağlanan trombosit agregasyon inhibisyonunun eşzamanlı uygulanan ibuprofen ile bozulduğuna işaret etmektedir; bu etkileşim nedeniyle anılan ilacın kardiyovaskuler sistemi koruma özelliği azalıyor olabilir. Bu yüzden deksibuprofen ile düşük doz asetilsalisilik asitin uzun süre birlikte kullanımının gerektiği olgularda özel tedbirlere ihtiyaç vardır.

Mevcut gastrointestinal bozukluklarının yanı sıra özgeçmişlerinde mide ya da duodenal ülser hikyesi bulunması, ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve alkolizm yakınmalarının olması, hastaların deksibuprofen gibi NSAİ ilaçların kullanımına bağlı gastrointestinal advers etkilere eğilimli olmalarını beraberinde getirebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Bu hastaların deksibuprofen veya diğer NSAİ ilaçlardan birini kullanırken, başta gastrointestinal kanama olmak üzere, sindirim sistemi yakınmaları açısından yakın takipleri sağlanmalıdır.

Gastrointestinal sistemin kanama, ülser ya da perforasyonu yaşlılarda genel olarak daha ciddi sonuçlara sebep olmaktadır. Bu gibi durumlar tedavinin herhangi bir aşamasında ve bulgu dahi vermeksizin ya da hastanın evvelce ciddi gastrointestinal yakınmaları bulunup bulunmamasından bağımsız olarak ortaya çıkabilmektedir.

Deksibuprofen kullananlarda nadiren rastlanmakla birlikte hastada gastrointestinal kanama veya ülser söz konusu olduğunda tedavi acilen sonlandırılmalıdır.

Hastalarda, diğer NSAİ ilaçların kullanımında rastlanılanlara benzer şekilde, önceden bu ilacı hiç kullanmamış olsalar dahi anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon gibi alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir.

Kalp yetmezliği, böbrek ya da karaciğer hastalığı veya hipertansiyonu bulunan ve özellikle de diüretik kullanmakta olan hastaların tedavisi sırasında vücutta aşırı sıvı tutulması ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme gibi riskler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu gibi hastaların tedavisinde deksibuprofen dozu mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalı ve hastanın böbrek fonksiyonu düzenli olarak takip edilmelidir.

NSAİ ilaç kullanımının yan etkilerine daha eğilimli olduğu bilinen yaşlı hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Sistemik lupus eritematozus ve benzeri bağ dokusu hastalığı bulunan kişilerde deksibuprofen kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır; nk, bu gibi hastalar hem aseptik menenjit gibi NSAİ ilaç kullanımına bağlı gelişen merkezi sinir sistemi yan etkilerine hem de böbrek ile ilgili benzeri yan etkilere yatkın olabilirler.

Bronşiyal astım hastalığı bulunan kişilerde NSAİ ilaç kullanımı bronkospazm oluşumuna sebep olabileğinden dikkatli olunmalıdır.

NSAİ ilaçlar infeksiyonların bulgularını maskeleyebilirler.

Tüm NSAİ ilaçlar gibi deksibuprofen de plazma üre nitrojen ve kreatinin düzeylerini yükseltebilir.

Bu tıbbi ürün az miktarda, doz başına 10 g'dan az Gliserol içerir. Kullananlarda herhangi bir etki beklenmez.

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 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.

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 ilaçlar lityum'un böbrekler yoluyla vücuttan atılımını azaltarak plazmadaki düzeyini yükseltebilirler. Birlikte kullanılmaları önerilmemektedir. NSAİ ilaçlar ile birlikte kullanılmasının gerekli olduğu durumlarda lityum'un kan düzeyi sık aralıklar ile izlenmelidir. Gerektiğinde lityum dozunun azaltılması ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

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 deksibuprofen'in diğer NSAİ ilaçlar ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Birlikte kullanımda dikkatli olunması gerekenler:

Asetilsalisilik asit: İbuprofen birlikte kullanıldığında düşük doz asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonunu inhibe etme yeteneğini bozabilmektedir.

Antihipertansif ilaçlar: NSAİ ilaçlar muhtemelen vazodilatör prostaglandinlerin inhibisyonuna bağlı olarak beta blokör ilaçların etkinliğini 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 glomerüler 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 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 sıklaştırılması gerekir. Böbrek fonksiyonları da metotreksat klerensindeki herhangi bir azalmayı önceden tespit edebilmek adına düzenli olarak izlenmelidir.

Fenitoin: İbuprofen fenitoin'i bağlandığı protein yapılarından 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.

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

Trombolitik ilaçlar, tiklopidin ve antitrombotik ajanlar: Dekсібuprofen trombosit agregasyonunu trombosit siklooksijenazını inhibe ederek engeller. Bu yüzden, artmış antitrombotik etkinlik riskini önlemek adına dekсібuprofen'i trombolitik ilaçlar, tiklopidin ve benzeri etkili diğer ajanlar ile birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Deksibuprofen için hamilelik döneminde maruziyete ilişkin klinik veri mevcut değildir. İbuprofen ve diğer NSAİ ilaçlarla yapılan deneysel çalışmalar üreme toksisitesine yol açtıklarını göstermiştir.

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 fetüsü 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.

Gebelik dönemi

TRADİL FORT 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.

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.

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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın:

Hazımsızlık

İshal

Yaygın:

Bulantı

Kusma

Karın ağrısı

Yaygın olmayan:

Gastrointestinal ülserler ve kanama*

Ülseratif stomatit

Seyrek:

Gastrointestinal perforasyon

Flatulens

Kabızlık

Özofajit

Özofagus darlıkları

Divertiküler hastalığın alevlenmesi

Hemorajik kolit

Kolitis ülseroza

Crohn hastalığı

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

Deri ve aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Yaygın:

Döküntülü kızarıklık

Yaygın olmayan:

Ürtiker

Kaşınıtı

Purpura (alerjik purpura dahil)

Anjiyoödem

Rinit

Bronkospazm

Seyrek:

Anafilaktik reaksiyon

Çok seyrek:

Eritema multiforme

Epidermal nekroliz

Sistemik lupus eritematozus

Alopesi

Işığa duyarlılık reaksiyonları

Stevens-johnson sendromu gibi ciddi deri reaksiyonları

Akut toksik epidermal nekroliz (lyell sendromu)

Alerjik vaskülit

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.

Santral 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

İşitme bozukluğu

Çok seyrek:

Aseptik menenjit

Hematolojik hastalıklar:

Seyrek:

Trombositopeni

Lökopeni

Granülositopeni

Pansitopeni

Agranülositoz

Aplastik anemi

Hemolitik anemi

Kanama zamanında uzama

Kardiyovasküler 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.

Böbrek hastalıkları:

Çok seyrek:

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

Karaciğer hastalıkları:

Seyrek:

(Rasemik ibuprofen ile tedavide) Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Hepatit ve sarılık

Diğer:

Çok seyrek:

İnfeksiyonla ilişkili inflamasyon artışı

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Deksibuprofen'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 güçlüğü 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) deksibuprofen 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 anti-inflamatuvar ve antiromatizmal etkinliğe 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 etkinliğini 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 etkinlik:

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

Ağrılı kalça osteoartritli hastalarda, günde 1200 mg ya da 600 mg dozda kullanılan deksibuprofenin, günde 2400 mg dozda kullanılan rasemik ibuprofene göre etkinlik 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 deksibuprofen film kaplı tabletler ve 800 mg rasemik ibuprofen film kaplı tabletlerin karşılaştırmalı etkinliği 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 etkinlikte olduğu bildirilmiştir (800 mg ibuprofen tedavisinin üstün olduğunu gösteren hafif bir eğilim vardır.).

Ağrılı diz osteoartriti olan hastalarda deksibuprofen ve diklofenak etkinlik 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 diklofenak'a eşit etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.

Primer dismenoreli hastalarda günde 3 defa kullanılan 200 mg deksibuprofen film kaplı tabletler, 300 mg deksibuprofen film kaplı tabletler ve 400 mg rasemik ibuprofen film kaplı tabletlerin etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla bir çalışma düzenlenmiştir. 77 hastada, birbirini izleyen 3 menstrüel siklus dönemi boyunca, randomize, dengeli, çift-kör, çapraz düzenli çalışma yapılmıştır. Etkinlik 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 etkinlik 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 etkinlik göstermiştir. 200 mg deksibuprofen ve 400 mg ibuprofen dozları, ağrı tedavisinde karşılaştırılabilir etkinlik 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 etkinlik ve güvenliği, 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 etkinlik 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 film kaplı tablet ya da günde iki defa 100 mg selekoksib film kaplı tablet kullanmışlardır. İki tedavi grubu arasında demografik veride, ilişkili ya da belirgin bir farklılık bulunmamaktadır. İstatistiksel analizler, tüm etkinlik parametreleri konusunda iki tedavinin eşit olduğunu göstermektedir.

Soğuk algınlığı olan 400 hastada, grip benzeri semptomların tedavisinde deksibuprofenin iki farklı dozunun etkinliği, rasemik ibuprofen ve plasebo etkinliği 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 etkinlik ve vücut ısısında 1.3°C'lik bir azalma etkisi göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

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

Emilim:

Deksibuprofen büyük oranda ince barsaktan 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 µg/ml'den 18.1 µg/ml'ye düşmekle birlikte bu değişim klinik açıdan anlamlı değildir). Deksibuprofen'in emilen miktarı gıda ile alımdan etkilenmez.

Dağılım:

Deksibuprofen plazma proteinlerine %99 oranında bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde uğradığı hidrosilasyon 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. Dekсібuprofen 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. Dekсібuprofen ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaş altı gençlerde henüz güvenilirliği ile etkinliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

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

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Tekli ve tekrarlanan toksisite, üreme toksisitesi ve mutajenisite çalışmaları, dekсібuprofen'in 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

Metilhidroksipropil selüloz,
Mikrokristalin selüloz,
Karboksimetilselüloz kalsiyum,
Koloidal anhidrus silika,
Talk,
Titanyum dioksit (E171),
Gliserol triasetat,
Makrogol 6000.

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

TRADİL FORT 400 mg Film Tablet; 30 ve 50 film tabletlik Opak PVC / PVDC - Al blister ambalajlarda.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA ve SANAYİİ LTD. ŞTİ.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İstanbul
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

128/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04/08/2009

Ruhsat yenileme tarihi: --

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ