

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Bİ-PROFENİD 100 mg uzatılmış salımlı çentikli tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette, iç içe geçmiş iki tabakada (beyaz renkli çabuk salımlı tabakada 50 mg ve sarı renkli değiştirilmiş salımlı tabakada 50 mg olmak üzere) toplam 100 mg ketoprofen bulunur.

Yardımcı maddeler:

Laktoz

Buğday nişastası (gluten)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Oral kullanıma uygun şekilde oval, sarı ve beyaz iki tabakalı bölünebilir tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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:

Yan etkilerin ortaya çıkma riski, semptomların iyileşmesi için gereken en düşük dozun mümkün olan en kısa süreyle uygulanmasıyla en aza indirgenebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Maksimum günlük doz 200 mg'dır. Günlük 200 mg'lık mutad doz ile tedaviye başlanmadan önce yarar/risk oranı dikkatle değerlendirilmelidir; daha yüksek dozların kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

Günde 100-200 mg'a karşılık gelecek şekilde bir veya iki adet 100 mg'lık tablet.

Günlük doz, bir seferde veya iki doza bölünerek alınmalıdır.

Uygulama şekli:

Oral yoldan uygulanır.

Tabletler yemekler sırasında ya da en azından bir ara öğün ile birlikte, 1 bardak su ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Bu hastalara ketoprofen verilirken başlangıç dozunun düşürülmesi ve gerekirse dozun böbrek toleransına göre ayarlanması önerilir. İleri derecede yetmezlik durumunda kullanılmaz (Bkz. Kontrendikasyonlar).

Karaciğer yetmezliği:

Bu hastalara ketoprofen verilirken minimum etkin günlük dozun uygulanması ve karaciğer fonksiyonlarının takibi önerilir. Ciddi karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Ketoprofen 15 yaşından küçük ergenlerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Bu hastalara ketoprofen verilirken başlangıç dozunun düşürülmesi ve etkin olan minimum dozun verilmesi önerilir. Hastanın ilaca karşı toleransından emin olduğunda, hastaya özel doz ayarlaması düşünülebilir. Hasta gastrointestinal kanama açısından sürekli, gözlem altında tutulmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Ketoprofen, asetilsalisilik asit (ASA) ve non-steroidal anti-inflamatuvar ajanlara (NSAİİ) aşırı duyarlılık reaksiyonu (örn. bronkospazm, astım atakları, rinit, anjiyoödem, ürtiker) ve diğer alerjik tipte reaksiyon geliştirdiği bilinen hastalarda kontrendikedir. Bu hastalarda ciddi, nadiren ölümcül anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.
- Tabletten bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde,
- Peptik ülser/hemoraji hastalığı olan veya hikayesi bulunan kişilerde (kanıtlanmış ülserasyon ve kanamaya ilişkin iki veya daha fazla belirgin epizot)
- Daha önceki NSAİİ kullanımına bağlı olarak gastrointestinal kanama ve perforasyon hikayesi olan hastalarda
- Hemoraji diyatezinde
- Ciddi kalp yetmezliğinde,
- Ciddi karaciğer yetmezliğinde
- Ciddi böbrek yetmezliğinde
- Gebeliğin son üç ayında,
- Koroner arteriyel by-pass grefti (CABG) cerrahisinde perioperatif ağrının tedavisinde kontrendikedir.

Bu tıbbi ürün, buğday alerjisi olan hastalarda (Çölyak hastaları hariç) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk

- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

Bİ-PROFENİD koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) riskler

- NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler.

Yaşlı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Genel

Bİ-PROFENİD 100 mg tablet'in kortikosteroidlerin yerine geçmesi veya kortikosteroid yetersizliğini tedavi etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin birdenbire kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzatılmış kortikosteroid tedavisi altındaki hastalarda; eğer kortikosteroidlerin kesilmesi kararı alındıysa, tedavinin yavaşça azaltılarak sonlandırılması gerekir.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken en kısa süre boyunca minimum etkili doz kullanılarak en düşük düzeye indirilebilir.

Ketoprofenin, siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Yaşlılarda: Yaşlı hastalarda, özellikle ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon olmak üzere, NSAİİ'lere karşı ortaya çıkan advers reaksiyon sıklığında artış söz konusudur. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, yaşlıların (65 yaş ve üstü) tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği

Kalp yetmezliği, siroz ve nefrozu olan hastalar, diüretik tedavisi uygulanan hastalar ve kronik böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, özellikle de hastalar yaşlı ise tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonu dikkatle takip edilmelidir. Bu hastalara ketoprofen uygulanması, renal kan akımında prostaglandin inhibisyonundan kaynaklanan bir azalmaya neden olabilmekte ve böbrek bozukluğuna yol açabilmektedir.

Renal etkiler

NSAİİ'lerin çeşitli formlarda nefrotoksisiteye neden olduğu bildirilmiştir. Bu, interstisiyel nefrit, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Hepatik etkiler

Karaciğer fonksiyon testleri anormal sonuç veren veya karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda, özellikle uzun süreli tedavi sırasında transaminaz seviyeleri periyodik olarak değerlendirilmelidir. Ketoprofenle nadiren sarılık ve hepatit vakaları bildirilmiştir.

Bu laboratuvar anormallikleri, tedavinin sürdürülmesiyle ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya geçici olabilir. NSAİİ ilaçlarla yapılan klinik araştırmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST düzeylerinde önemli artışlar (normalin üst sınırının yaklaşık üç katı veya üstünde) görüldüğü rapor edilmiştir. Buna ilaveten, sarılık, ölümcül fulminant hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi nadir ve bazıları ölümlü sonuçlanan ağır karaciğer reaksiyonları olan vakalar bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunu gösteren semptom ve/veya bulguları olan ya da karaciğer testlerinde anormallik bulunan bir hasta Bİ-PROFENİD 100 mg tablet ile tedavi edilirken; daha ağır bir karaciğer reaksiyonu gelişmesine kanıt olabilecek belirtiler açısından incelenmesi gerekir. Eğer karaciğer hastalığıyla uyumlu klinik semptom ve bulgular gelişirse ya da sistemik belirtiler (örn. eozinofili, döküntü, vb.) meydana gelirse, Bİ-PROFENİD100 mg tablet'in kesilmesi gerekir.

Kardiyovasküler, serebrovasküler ve trombotik olaylar

NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak sıvı tutulması ve ödem bildirilmiş olması nedeniyle, hipertansiyon ve/veya hafif ile orta şiddette konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması gereklidir.

Klinik ve epidemiyolojik veriler bazı NSAİİ'lerin (özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda) arteriyel trombotik olayların (örneğin miyokardiyal enfarktüs veya inme) riskinde küçük bir artışa neden olabileceğini öne sürmektedir. Selektif COX-2 inhibitörü olsun veya olmasın, bütün NSAİİ'ler için benzer bir risk olabilir. Ketoprofenin bu riskten hariç tutacak yeterli veri mevcut değildir.

Tüm NSAİİ'ler ile olduğu gibi, önceden mevcut kontrol altına alınamayan hipertansiyonu, konjestif kalp yetmezliği, yerleşik iskemik kalp hastalığı, periferik arteriyel hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastaların tedavisinde dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

Benzer bir değerlendirme, kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerinin (hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara kullanımı) bulunduğu hastalarda uzun süreli tedaviye başlamadan önce de yapılmalıdır.

Aspirinin birlikte kullanılması durumunda, NSAİİ ile ilişkili ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskinin azalacağına dair tutarlı herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirin ve bir NSAİİ'nin eş zamanlı kullanımı ciddi gastrointestinal olay riskini kesinlikle arttırmaktadır.

Koroner arter by-pass (CABG) cerrahisini takiben ilk 10-14 gün içindeki ağrının tedavisi için selektif bir COX-2 inhibitörü olan NSAİİ ile yapılan, geniş ölçekli, kontrollü iki klinik çalışmada, miyokard enfarktüsü ve inme sıklığının arttığı bulunmuştur.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, istenmeyen kardiyovasküler olay riskini minimize etmek için; en düşük etkili dozun, mümkün olan en kısa süre boyunca kullanılması gerekir.

Hastalar ciddi kardiyovasküler olayların semptom ve/veya bulguları hakkında bilgilendirilmeli; bu semptomlar meydana gelirse alınacak önlemler hastalara öğretilmelidir.

Hipertansiyon

Bİ-PROFENİD 100 mg Tablet dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonun yeni başlamasına veya önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir ki her iki durum da kardiyovasküler olay sıklığının artışına katkı yapabilir. Tiazid veya loop diüretikleri kullanan hastaların NSAİİ alırken bu tedavilere verdiği yanıt bozulabilir. Bİ-PROFENİD 100 mg tablet dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisi başlatıldığı sırada ve tedavi boyunca kan basıncı yakından takip edilmelidir.

Solunum bozuklukları

Kronik rinit, kronik sinüzit ve/veya nazal polipoz ile kombine astımı olan hastalar, popülasyonun geri kalanına kıyasla aspirin ve/veya diğer NSAİİ'lere alerji geliştirme açısından daha yüksek risk taşırlar. Özellikle aspirin veya NSAİİ'lere alerjisi olan hastalarda bu ilacın kullanımı astım atakları ve bronkospazma neden olabilir.

Gastrointestinal kanama, ülserasyon ve perforasyon

Gastrointestinal bir bozukluk öyküsü bulunmayan veya öncü bir belirti bulunmayan kişilerde de, tüm NSAİİ'ler ile tedavinin herhangi bir döneminde, ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama, inflamasyon, ülserasyon veya perforasyon riski bildirilmiştir.

Bazı klinik ve epidemiyolojik kanıtlar ketoprofenin, diğer NSAİİ'lere kıyasla, özellikle yüksek dozlarda alındığında yüksek gastrointestinal kanama riskiyle ilişkili olabileceğini öne sürmektedir.

Gastrointestinal kanama, ülserasyon ve perforasyon riski, özellikle hemoraji ve perforasyon ile kombine ülser hikayesi olan hastalarda ve yaşlı hastalarda ve artan NSAİİ dozu ile artmaktadır. Bu hastalarda tedaviye mevcut olan en düşük doz ile başlanmalıdır. Bu hastalarda ve ayrıca eş zamanlı olarak düşük dozda aspirin ve gastrointestinal kanama riskini arttıracak diğer ilaçları kullanan hastalarda koruyucu ajanlar (örn. Misoprostol veya proton pompası inhibitörleri) ile kombinasyon düşünülmelidir.

NSAİİ'ler, gastrointestinal hastalık (örn. ülseratif kolit, Crohn hastalığı) geçmişi olan hastaların durumlarını kötüleştirebileceği için bu hastalara dikkatle verilmelidir.

Özellikle tedavinin ilk evrelerinde, gastrointestinal toksisite hikayesi olan, özellikle yaşlı hastalar, herhangi bir sıra dışı abdominal semptomu bildirmelidir.

Bu ciddi advers olaylar, NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, bir uyarı semptomuyla birlikte olsun veya olmasın; herhangi bir anda meydana gelebilir. Üst gastrointestinal sistemde ciddi bir advers olay oluşan beş hastadan sadece birinde semptom görülür. NSAİİ'lerin neden olduğu üst gastrointestinal ülserler, ağır kanama veya perforasyon, 3-6 ay süreyle tedavi edilmiş hastaların yaklaşık % 1'inde; bir yıl süreyle tedavi edilmiş hastaların yaklaşık %2-4'ünde meydana gelir. Bu eğilim kullanım süresi uzadıkça devam eder ve tedavinin gidişatı sırasında herhangi bir anda ciddi bir gastrointestinal olayın oluşması ihtimalini artırır. Ancak kısa süreli tedavi de risksiz değildir.

Oral kortikosteroidler, antikoagülanlar (örn. varfarin), selektif serotonin-re-uptake inhibitörleri (SSRI) veya anti-platelet ajanları (örn. aspirin) gibi ülser ve kanama riskini arttıracak ilaçlarla eş zamanlı kullanan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal kanama riskini arttıran diğer faktörler; NSAİİ tedavisi süresinin uzun olması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel sağlık durumunun bozuk olmasıdır. Spontan rapor edilen ölümcül gastrointestinal olayların çoğu, yaşlı veya zayıf düşmüş hastalarda meydana gelmektedir ve bu nedenle bu hasta popülasyonunun tedavisinde özel dikkat gösterilmesi gerekir.

NSAİİ'ler ile ilişkili olarak çok seyrek pankreatit bildirilmiştir.

Ketoprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon meydana gelmesi durumunda tedaviye son verilmelidir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel advers gastrointestinal olay riskini minimize etmek için, en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa süre boyunca kullanılmalıdır. Hastalar ve hekimler, NSAİİ tedavisi sırasında gastrointestinal ülserasyon ve kanama semptomları ve bulguları açısından tetikte olmalıdır. Eğer ciddi bir gastrointestinal advers olay şüphesi varsa, derhal ilave değerlendirme yapılmalı ve tedavi başlatılmalıdır. Ciddi bir gastrointestinal advers olay olasılığı ortadan kalkana kadar; NSAİİ kesilmelidir. Yüksek risk bulunan hastalarda, NSAİİ ilaç dışındaki alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Hematolojik etkiler

Bİ-PROFENİD 100 mg tablet dahil, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı tutulması, gizli veya ağır gastrointestinal kan kaybı ya da kan yapımı (eritropoiezis) üstünde tam olarak açıklanamayan etkisi olabilir. Bİ-PROFENİD 100 mg tablet dahil, NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi gören hastalarda eğer anemi semptom veya bulguları görülürse, hemoglobin veya hematokrit kontrolü yapılmalıdır. NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bazı hastalarda kanama zamanını uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, trombosit fonksiyonu üstündeki etkileri niceliksel olarak daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Bİ-PROFENİD 100 mg tablet alan hastalar, trombosit fonksiyonlarındaki değişikliklerden ters etkilenebilecekleri için; tıpkı kanama bozukluğu olan ya da antikoagülan alan hastalar gibi dikkatle takip edilmelidir.

Önceden mevcut olan astım

Astımı olan hastalarda aspirine-duyarlı astım bulunabilir. Aspirine-duyarlı astım bulunan hastalarda aspirin kullanılmasıyla ölümcül olan ağır bronkospazm meydana gelmesi ilişkilendirilmiştir. Aspirine-duyarlı hastalarda, aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında çapraz reaktivite bildirilmiştir. Bİ-PROFENİD 100 mg tablet, bu tip aspirin duyarlılığı bulunan hastalarda uygulanmamalıdır ve önceden mevcut astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kadın doğurganlığı

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ketoprofenin kullanımı kadınlarda doğurganlığı azaltabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlar için tavsiye edilmemektedir. Gebe kalmakta güçlük çeken veya infertilite tetkikleri yaptırmakta olan kadınlarda NSAİİ kullanımının bırakılması düşünülmelidir.

Cilt reaksiyonları

NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi bazıları ölümcül olabilecek ciddi cilt reaksiyonları çok nadiren bildirilmiştir. Tedavinin başlangıcındaki hastaların bu reaksiyonlara ilişkin yüksek risk grubunda olduğu görülmüştür. Hastalarda bu reaksiyonların ortaya çıkma riskinin tedavinin erken döneminde en yüksek düzeyde olduğu ve ortaya çıkan reaksiyonun, olguların çoğunda tedavinin ilk ayı içinde başladığı görülmektedir. Bu ciddi olaylar herhangi bir ön uyarı olmaksızın meydana gelebilir. Hastaların ciddi cilt semptom ve bulguları hususunda bilgilendirilmesi gerekir. Ciltte döküntü, mukozal lezyon ve herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonunu görülür görülmez tedaviye son verilmelidir.

Enfeksiyöz hastalıklar

Diğer NSAİİ'lerde de olduğu gibi, enfeksiyöz bir hastalık varlığında ketoprofenin anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklerinin ateş gibi enfeksiyonun ilerlediğini gösteren olağan belirtileri maskeleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Görme bozuklukları

Bulanık görme gibi görsel rahatsızlıklar ortaya çıkması halinde tedavi durdurulmalıdır.

Anafilaktoid reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, daha önce bilinen Bİ-PROFENİD 100 mg tablet kullanımı olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir. Bİ-PROFENİD 100 mg tablet, aspirin triadı bulunan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak astımlı hastalarda, aspirin veya diğer NSAİİ'leri aldıktan sonra meydana gelir. Nazal polipi olsun veya olmasın; astımlı hastada rinit belirtileri veya ağır, ölümcül bronkospazm oluşabilir (Bkz. Kontrendikasyonlar ve önlemler- Önceden mevcut olan astım). Anafilaktoid reaksiyon meydana gelen vakalarda acil tıbbi yardım aranması gerekir.

Hastalar için bilgi

Bir NSAİİ ile tedaviyi başlatmadan önce ve devam eden tedavi süresince, periyodik olarak hastalara aşağıdaki bilgilerin verilmesi gerekir. Hastaların yazılan her reçeteye eşlik eden NSAİİ Kılavuzu'nu okuması teşvik edilmelidir.

1- Diğer NSAİİ'ler gibi, Bİ-PROFENİD 100 mg tablet de miyokard enfarktüsü veya inme gibi ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olabilir ki bunlar hastaneye yatışla ve hatta ölümle neticelenebilir. Her ne kadar ciddi kardiyovasküler olaylar uyarıcı semptomlar olmadan meydana gelebilirse de, hastaların göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik, konuşma güçlüğü gibi semptom ve bulgular konusunda tetikte olmaları ve gösterge oluşturan her hangi bir semptom veya bulgu gözlediği anda tıbbi tavsiye aramaları gerekir. Hastalara bu izlemin taşıdığı önemin anlatılması gerekir.

2- Diğer NSAİİ'ler gibi, Bİ-PROFENİD 100 mg tablet de gastrointestinal rahatsızlık ve nadir olarak ülser, kanama gibi hastaneye yatışla ve hatta ölümle neticelenen ciddi gastrointestinal yan etkilere neden olabilir. Her ne kadar ciddi gastrointestinal kanal ülserasyonları ve kanama, uyarı semptomları olmadan meydana gelebilirse de, hastaların ülserasyon ve kanama semptomlarına karşı tetikte olması; epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemez gibi gösterge oluşturan her hangi bir semptom veya bulgu gözlediği anda tıbbi tavsiye istemeleri gerekir. Hastalara bu takibin öneminin anlatılması gerekir.

3- Diğer NSAİİ'ler gibi, Bİ-PROFENİD 100 mg tablet de ciltte ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ciddi yan etkilere neden olabilir; bunlar hastaneye yatış ve hatta ölümle neticelenebilir. Her ne kadar ciddi cilt reaksiyonları uyarı semptomları ve bulguları olmadan meydana gelebilirse de, hastaların ciltte kabartı, döküntü, ateş veya kaşıntı gibi aşırı duyarlılık semptom ve bulgularına karşı tetikte olması; gösterge oluşturan herhangi bir semptom veya bulgu gözlediği anda tıbbi tavsiye istemesi

gerekir. Hastalara, herhangi bir tipte cilt döküntüsü gelişirse derhal ilacı kesmeleri ve en kısa sürede hekime başvurmaları tavsiye edilmelidir.

4- Hastaların açıklanamayan kilo artışı veya ödemle ilgili semptom ve bulgularını derhal hekimlerine bildirmesi gerekir.

5- Hastaların karaciğer toksisitesiyle ilgili uyarıcı semptom ve bulgular (örn. bulantı, yorgunluk, uyuşukluk, kaşıntı, sarılık, karın sağ üst kadranda hassasiyet ve grip benzeri semptomlar) hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Eğer bunlar oluşursa, hastanın tedaviyi derhal kesmesi ve hemen tıbbi tedavi araması gerektiği anlatılmalıdır.

6- Hastaların anafilaksi-benzeri reaksiyonun belirtileri (örn. soluk alma güçlüğü, yüzde ve boğazda şişme) konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Eğer bunlar meydana gelirse, hastanın derhal acil tıbbi tedavi araması gerektiği anlatılmalıdır.

7- Hamileliğin son trimesterinde Bİ-PROFENİD 100 mg tablet kontrendikedir. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabilir.

Laboratuvar testleri

Ciddi gastrointestinal kanal ülserasyonları ve kanama, uyarı semptomları olmadan meydana gelebileceğinden; hekimlerin gastrointestinal kanama semptom ve bulgularını takip etmesi gerekir. NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi altındaki hastaların tam kan sayımları ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer veya böbrek hastalığıyla uyumlu klinik bulgu ve semptomlar gelişirse, sistemik göstergeler ortaya çıkarsa (örn. eozinofili, ciltte döküntü, vb.) veya anormal karaciğer testleri devam ederse veya kötüleşirse; Bİ-PROFENİD100 mg tablet'in kesilmesi gerekir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikozgalaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Işığa duyarlılık veya fototoksikite reaksiyonu öyküsü olan hastalar yakından takip edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

- Diğer NSAİİ'ler (siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil) ve yüksek doz salisilatlar: Gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskinde artış
- Antikoagülanlar (heparin ve varfarin) ve trombosit agregasyonu inhibitörleri (örn. tiklopidin, klopidogrel): Kanama riskinde artış. Eş zamanlı uygulama kaçınılmaz olduğunda, hasta yakından izlenmelidir.
- Lityum: Böbrek yoluyla lityum atılımının azalması nedeniyle, plazma lityum seviyesinde, bazen toksik düzeylere ulaşabilen artış riski. Minimum lityum konsantrasyonu ortalaması % 15 oranında artmıştır ve böbrek lityum klerensi yaklaşık % 20 oranında azalmıştır. Gerekli görülen

durumlarda plazma lityum düzeyleri yakından izlenmeli ve NSAİİ tedavisi sırasında ve sonrasında lityum doz düzeyleri ayarlanmalıdır.

- 15 mg/haftanın üzerinde dozlarda metotreksat:
Özellikle yüksek dozlarda (> 15 mg/hafta) uygulandığında, muhtemelen proteine bağlı metotreksatın yerini alması ve metotreksatın renal klerensinin azalması ile ilişkili olarak hematolojik metotreksat toksisitesi riskinde artış.
- Zidovudin:
Hematolojik toksisite NSAİİ'lerin zidovudin ile eş zamanlı kullanımıyla artmaktadır. Eş zamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hemartroz ve hematom riskinde artış görüldüğüne dair kanıt mevcuttur.
- Kortikosteroidler: Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış
- Diüretikler:
Diüretik etkide azalma. Diüretik alan ve özellikle dehidratasyon olmuş hastalarda, prostaglandin inhibisyonunun neden olduğu renal kan akışındaki azalmaya bağlı sekonder olarak böbrek yetmezliği gelişme riski daha yüksektir. Bu hastalarda, eş zamanlı tedaviye başlamadan rehidratasyon sağlanmalı ve tedaviye başladığında böbrek fonksiyonu izlenmelidir.
- ADE inhibitörleri ve Anjiyotensin II Antagonistleri:
Antihipertansif etkide azalma. Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda (örneğin, dehidratasyon bulunan hastalar ya da yaşlı hastalar) bir ACE inhibitörü veya Anjiyotensin II antagonistinin siklooksijenaz inhibe eden ajanlarla birlikte uygulanması, olası bir akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonunun daha da kötüleşmesine yol açabilir.
- 15 mg/haftadan düşük dozlarda metotreksat:
Kombinasyon tedavisinin ilk haftalarında, tam kan sayımı haftalık olarak takip edilmelidir. Böbrek fonksiyonunda herhangi bir değişiklik varsa ya da hastanın yaşlı olması durumunda, daha sık takip yapılmalıdır. NSAİİ'lerin tavşan böbreği kesitlerinde metotreksat birikmesini kompetitif olarak inhibe ettiği rapor edilmiştir. Bu bulgu metotreksat toksisitesini arttırabileceğine işaret edebilir. NSAİİ'lerin metotreksat ile birlikte uygulanması sırasından dikkatli olunmalıdır.
- Pentoksifilin:
Kanama riskinde artış söz konusudur. Daha sık klinik takip ve kanama süresinin izlenmesi gereklidir.
- Mifepriston:
NSAİİ'ler mifepristonun etkisini azaltabileceği için, mifepriston alımını takip eden 8 – 12 gün boyunca NSAİİ kullanılmamalıdır.
- Anti-hipertansif ajanlar (beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler): Anti-hipertansif potens azalması riski (vazodilatör prostaglandinlerin NSAİİ'ler tarafından inhibe edilmesi).

- Probenesid:
Eş zamanlı probenesid uygulanması ketoprofenin plazma klerensini belirgin ölçüde azaltabilir.
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar):
Gastrointestinal kanama riskinde artış
- Kardiyak glikozidler:
NSAİİ'ler kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, GFR'yi düşürebilir ve plazma glikozid seviyelerinde artışa neden olabilir.
- Kinolon antibiyotikler:
Hayvan verileri NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikler ile birlikte konvülziyon riskini arttırabileceğini göstermiştir. NSAİİ ile kinolon antibiyotikleri eş zamanlı kullanan hastalarda konvülziyon gelişme riskinde artış gözlenebilir.
- Trombolitikler:
Kanama riskinde artış
- Takrolimus:
NSAİİ'lerin takrolimus ile eş zamanlı olarak, özellikle yaşlı hastalarda kullanımında olası nefrotoksisite riskinde artış
- Siklosporin
Nefrotoksisite riskinde artış, özellikle yaşlı hastalarda
- Hiperpotasemi riski
Potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, NSAİİ, standart veya düşük molekül ağırlıklı heparinler, siklosporin veya takrolimus gibi immünosupresanlar, trimetoprim gibi bazı ilaçlar veya ilaç sınıfları hiperpotasemi ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Yukarıda sayılan ilaçların ketoprofenle birlikte kullanımı hiperpotasemi riskini artırır. Bu risk, potasyum tutucu diüretiklerle, özellikle de bunlar aynı gruptan bir başka diüretikle veya potasyum tuzlarıyla birlikte kullanıldıklarında artar; buna karşılık, önerilen önlemler alındığında, bir NSAİİ'nin bir ACE inhibitörüyle birlikte kullanılması daha güvenlidir.

Hiperpotasemiye neden olan ilaçlarla ilgili risk ve kısıtlamalar için, her ajana spesifik etkileşimler değerlendirilmelidir.

- Pemetreksed (hafif veya orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan, kreatinin klerensi 45 ml/dk - 80 ml/dk arasındaki hastalar)
Pemetreksed toksisitesi riskinde artış (NSAİİ'lerin pemetreksedin böbrek klerensini azaltması nedeniyle).
- Pemetreksed (böbrek fonksiyonu normal olan hastalar)

Pemetreksed toksisitesi riskinde artış (NSAİİ'lerin pemetreksedin böbrek klerensini azaltması nedeniyle).

Böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

- Antiagregan dozlarında (tek dozda veya bölünmüş dozlarda 50 mg - 375 mg/gün) asetil salisilik asit
Gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskinde artış.
- Antiagreganlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)
Gastrointestinal kanama riskinde artış (Bkz. Bölüm 4.4).
- Deferasiroks
Gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskinde artış.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi:

Birinci ve ikinci trimester: C

Üçüncü trimester: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kalma potansiyeli olan kadınlara reçete edildiğinde, hastaya gebe kalma kararı verirse ya da gebelik şüphesi durumunda ilacın kesilmesi için hekime danışması önerilir. Oral kontrasepsiyon üzerine etkisine ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Teratojenik potansiyel: 1. trimester

Hayvan çalışmalarında herhangi bir teratojenik etki gözlenmemiştir.

Hayvanlarda teratojenik etki gözlenmediğinden, insanlarda malformasyon oluşturması beklenmez. Bugüne kadar, iki farklı tür üzerinde yürütülen iyi kontrollü çalışmalarda, insanlarda malformasyona neden olan maddelerin hayvanlarda da teratojenik etki gösterdiği ortaya konulmuştur.

İnsanlarda, gebeliğin 1. trimesterinde ketoprofen uygulanmasına bağlı olarak herhangi bir teratojenik etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte, herhangi bir risk bulunmadığını kanıtlamak için daha fazla epidemiyolojik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Fetal ve neonatal toksisite: 2. ve 3. trimesterler

Fetal ve neonatal toksisite, bütün prostaglandin sentezi inhibitörlerini kapsayan, sınıfa özgü bir etkidir.

İlacın 2. ve 3. trimesterlerde uygulanması aşağıdakilere neden olabilir:

• Fonksiyonel böbrek hasarı:

- Gebeliğin 3. ayından itibaren *in utero* (fetal diürezin başladığı dönem): Fetusta,

çoğunlukla tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olan oligo-hidroamniyoz, hatta uzun süreli tedavide hidramniyoz

- Doğumda, geç ve uzun süreli maruziyette devamlılık gösterebilen, (geri dönüşlü veya olmayan) böbrek yetmezliği (ciddi gecikmiş hiperpotasemi riski ile birlikte)

- Kardiyopulmoner toksisite riski:

Ductus arteriosusun *in utero* kısmi veya tam erken kapanması. Ductus arteriosusun kapanması 5. aydan itibaren gerçekleşebilir ve fetal veya neonatal sağ kalp yetmezliğine, hatta fetusun *in utero* ölümüne neden olabilir. Bu risk ilaç uygulaması gebeliğin sonlanmasına yaklaştıkça artar (ve geri dönüşlülük şansı azalır). Bu etki bir kerelik kullanımda bile geçerlidir.

- Hem anne hem de bebekte kanama süresinde artış riski (çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen antiagregan etki nedeniyle)

- Doğumun gecikmesine ya da uzamasına neden olan uterus kontraksiyonu inhibisyonu

Buna bağlı olarak:

- Gebeliğin 3. ayına kadar: Bİ-PROFENİD ancak çok gerekliyse kullanılmalıdır.
- 3. - 6. aylar arasında (fetal diürezin başlamasından 5. ayın sonuna kadar): Ancak çok gerekliyse kısa süreli kullanım için reçete edilebilir. Uzun süreli kullanım hiçbir şekilde önerilmez.
- 6. aydan itibaren (5. ayın sonundan itibaren): Bir kerelik kullanım da dahil olmak üzere kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). 6. aydan sonra yanlışlıkla kullanım, maruziyetin süresine bağlı olarak fetusun ve/veya yenidoğanın kalp ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesini gerektirir. İzlem süresi ilacın eliminasyon yarı ömrüne göre belirlenmelidir.

Laktasyon dönemi

NSAİİ'ler insan sütüne geçtiğinden bir önlem olarak ketoprofenin emziren annelerde kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ketoprofenin kullanımı kadınlarda doğurganlığı azaltabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlar için tavsiye edilmemektedir. Gebe kalmakta güçlük çeken veya infertilite tetkikleri yaptırmakta olan kadınlarda NSAİİ kullanımının bırakılması düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Hastalar; baş dönmesi, uyku hali, konvülsiyonlar veya görme bozuklukları ortaya çıkabileceği konusunda uyarılmalı ve bu semptomlar ortaya çıkarsa araç ve makine kullanmalarını önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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: Hemorajik anemi, lökopeni

Bilinmiyor: Agranülositoz, trombositopeni, kemik iliği yetmezliği, nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar (şok dahil), anjiyoödem

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Duygu durum değişikliği

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans

Seyrek: Parestezi

Bilinmiyor: Konvülsiyonlar, disguzi, depresyon, konfüzyon, vertigo, malazi, sersemlik, aseptik menenjit

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme gibi görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Kalp yetmezliğinde şiddetlenme

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipertansiyon, vazodilatasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Astım, astım atağı

Bilinmiyor: Bronkospazm (özellikle ASA ve diğer NSAİİ'lere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda), rinit, spesifik olmayan alerjik reaksiyonlar, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Dispepsi, bulantı, karın ağrısı, kusma

Yaygın olmayan: Konstipasyon, diyare, gaz, gastrit

Seyrek: Stomatit, peptik ülser

Çok seyrek: Pankreatit

Bilinmiyor: Kolitte şiddetlenme ve Crohn hastalığı, gastrointestinal hemoraji ve perforasyon, gastralji, melena, hematemez

Gastrointestinal kanama özellikle yaşlı hastalarda kimi zaman ölümcül olabilir.

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatit, transaminazlarda artış, hepatit bozukluklara bağlı olarak serum bilirubin düzeylerinde yükselme

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyonunda anormallik, sarılık

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

Bilinmiyor: Fotosensitivite reaksiyonları, alopesi, ürtiker, anjiyoödem, Stevens-Johnson sendromu ve bülloz döküntüler (toksik epidermal nekroliz, eritem multiform), purpura

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, tubulointerstisyel nefrit, nefrotik sendrom, renal fonksiyon testlerinde anormallik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Ödem, halsizlik

Araştırmalar

Seyrek: Kilo artışı

Klinik ve epidemiyolojik veriler bazı NSAİİ'lerin (özellikle yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda) arteriyel trombotik olayların (örneğin miyokardiyal infarktüs veya inme) riskinde küçük bir artışa neden olabileceğini öne sürmektedir.

Majör yan etkilerin görüldüğü tüm durumlarda Bİ-PROFENİD tedavisi sonlandırılmalıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi 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

Ketoprofen için doz aşımı vakaları 2,5 g'a kadar olan dozlarda raporlanmıştır. Erişkinlerde bildirilen başlıca doz aşımı belirtileri baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali, letarji, bulantı, kusma, diyare ve epigastrik veya abdominal ağrı ile sınırlıdır. Ciddi doz aşımında, hipotansiyon, solunum depresyonu ve gastrointestinal kanama gözlenmiştir.

Tedavi:

Ketoprofen doz aşımına spesifik antidot yoktur.

Ağır doz aşımından şüphelenildiği durumlarda, hasta acilen semptomatik tedavinin uygulanabileceği bir sağlık kuruluşuna nakledilmelidir. Dehidrasyonu telafi etmek için üriner atılımı gözlemlenmek ve varsa asidozisi düzeltmek için semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Alındıktan sonraki bir saat içinde, ketoprofen emilimini sınırlandırmak için mide yıkaması veya aktif kömür uygulanabilir.

Renal yetmezliğin mevcudiyeti durumunda, sirküle eden tıbbi ürünün uzaklaştırılması için hemodiyaliz faydalı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Propiyonik asit türevi non-steroid anti-inflamatuvar
ATC kodu: M01A E03

Ketoprofen, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların propiyonik asit alt grubuna ait olan arilkarboksilik asit türevi bir nonsteroid anti-inflamatuvardır.

Prostaglandin sentezini inhibe ederek; merkezi ve periferik analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuvar etkinlik gösterir; trombosit işlevlerini kısa süreli olarak inhibe eder.

Diğer NSAİİ'ler gibi, ketoprofenin de, merkezi etkisiyle analjezi ortaya çıkardığı gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Genel Özellikler

Emilim:

Terapötik dozların uygulaması sonrasında serum düzeylerinde peş peşe yapılan ölçümler, ketoprofenin hızla emildiğini ortaya koymuştur. 100 mg Bİ-PROFENİD ile sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakokinetik bir çalışmada, plazmadaki en yüksek yoğunluklara, tek veya mükerrer doz uygulamaları sonrasında 0,5-3 saat içinde ulaşılmıştır.

Dağılım:

Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 saattir.

Ketoprofen %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Ketoprofen oral uygulamayı takiben 4 saat içinde sinovyal sıvıya dağılır ve burada, serum konsantrasyonlarından daha yüksek konsantrasyonlarda varlığını sürdürür.

Plasenta bariyerinden ve kan-beyin bariyerinden geçer.

Dağılım hacmi yaklaşık 7 litredir.

Biyotransformasyon:

Ketoprofenin biyotransformasyonu iki ana yol ile karakterizedir: Hidroksilasyon (minör yol) ve daha baskın olan glukuronik asit ile konjugasyon.

Ketoprofenin idrarla değişmemiş ilaç olarak atılımı %1'den azdır. Uygulanan dozun yaklaşık %65-75'i glukuronid metaboliti olarak atılır.

Eliminasyon:

Beş gün oral uygulama sonrasında, dozun %75-90'ı idrarla, %1-8'i feçesle atılır.

Esas atılım idrarladır. Uygulama yolu ne olursa olsun, uygulanan dozun %50'si uygulamayı izleyen 6 saat içinde idrarda atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Yaşlılarda ketoprofenin emilimi değişmez, buna karşılık eliminasyon yarılanma süresi uzar.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin ciddiyeti ile ilişkili olarak total klerenste azalma gözlenir.

Karaciğer yetmezliği:

Plazma klerensinde ve eliminasyon yarılanma ömründe belirgin bir değişiklik yoktur. Ancak, bağlanmamış fraksiyon yaklaşık olarak iki katıdır.).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Diğer bölümlerde bildirilenler dışında, deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda, kullanım güvenirligi açısından yararlı olabilecek ek bir bulgu saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Beyaz kısım:

Laktoz monohidrat

Buğday nişastası

Koloidal hidrate silika

Jelatin

Magnezyum stearat

Sarı kısım:

Hidroksi etil selüloz

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Riboflavin sodyum fosfat (E 106)

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC/Al blisterde 10 veya 20 tablet.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. No:193
Levent 34394 Şişli-İstanbul
Tel: (0212) 339 10 00
Faks: (0212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI:
2016/380

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 27.04.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ