

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALDOLON 100 mg/mL IV İnfüzyonluk Çözelti İçeren Flakon
Steril- apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Her bir flakon (4 mL) 400 mg ibuprofen içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için, gerektiğinde kullanılır)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti içeren flakon

Renksiz, berrak, steril çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CALDOLON,

- Hafif ve orta dereceli ağrı tedavisinde.
- Opioid analjeziklerle beraber orta ve ileri dereceli ağrı tedavisinde.
- Ateş tedavisinde, kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

CALDOLON, en kısa sürede en düşük etkili dozda kullanılmalıdır Başlangıç tedavisine cevap alındıktan sonra, doz ve sıklık hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır. Toplam günlük doz 3200 mg'ı geçmemelidir.

Böbreklerdeki yan etki riskini azaltmak için, CALDOLON uygulamadan önce hastaların yeteri kadar hidrate olması sağlanmalıdır.

Ağrı tedavisinde:

Gereksinime göre, 6 saatte bir 400 mg ila 800 mg arasındaki dozlarda uygulanmalıdır. İnfüzyon süresi minimum 30 dakika olmalıdır.

Ateş tedavisinde:

400 mg'lık uygulamayı takiben, gereksinime göre her 4-6 saatte bir 400 mg veya her 4 saatte bir 100-200 mg uygulanmalıdır. İnfüzyon süresi minimum 30 dakika olmalıdır.

Uygulama şekli:

CALDOLON, ancak uygun bir çözelti ile seyreltikten sonra intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. Muhtemel geçimsizlikleri önlemek için CALDOLON sadece, % 0.9 sodyum klorür çözeltisi, %5 glukoz çözeltisi veya laktat ringer çözeltisi ile seyreltilmelidir (bkz. 6.2 geçimsizlikler).

Seyreltilen çözelti 4 mg/mL veya daha düşük nihai konsantrasyonda olmalıdır.

İnfüzyon süresi minimum 30 dakika olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

17 yaşın altındaki pediyatrik popülasyonda etkinlik ve güvenilirliğine dair yeterli veri bulunmadığından, bu yaş grubunda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

Olası yan etkilerden dolayı (bkz 4.4) yaşlı hastalarda kullanımı sırasında dikkat edilmelidir. Genelde tedaviye en düşük doz ile başlanmalı, hastanın karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonları izlenmeli ve eşlik eden hastalık veya başka ilaç tedavisi olmamalıdır. Yaşlı hastalarda ciddi gastrointestinal advers olay riski artmıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

CALDOLON aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Ibuprofen, diğer non steroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlara veya CALDOLON içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Aspirin (asetilsalisilik asit) veya diğer NSAI ilaç kullanımı sonrası astım, ürtiker veya allerjik tip reaksiyon öyküsü olanlarda. Bu tür hastalarda NSAİİ'lere karşı ciddi, nadiren ölümcül olabilen anafilaktik benzeri reaksiyonlar rapor edilmiştir.
- Koroner arter by-pass graft cerrahisi peri-operatif ağrı tedavisinde
- Gebeliğin son trimesteri
- Şiddetli kalp yetmezliği durumunda
- Şiddetli karaciğer yetmezliği durumunda
- Şiddetli böbrek yetmezliği durumunda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler risk:

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

-CALDOLON koroner arter by-pass graft cerrahisi perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) risk:

NSAIİ'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.

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

Üç yıla kadar süreli çeşitli COX-2 selektif ve selektif olmayan NSAI ilaçlara ait klinik çalışmalar, ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma göstermiştir. Cox-2 selektif veya selektif olmayan tüm NSAI ilaçların benzer riski olabilir. Kardiyovasküler hastalığı ya da kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olduğu bilinen hastalar daha yüksek risk altında olabilirler. NSAİİ'lerle tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler advers olay riskini en aza indirmek için, en düşük etkili doz en kısa sürede kullanılmalıdır. Önceden

kardiyovasküler semptomlar görülmemiş olsa bile, doktor ve hastalar bu tür olayların gelişimine karşı hazırlıklı olmalıdırlar. Hastalar ciddi kardiyovasküler belirti ve/veya semptomlar ve ciddi kardiyovasküler olaylar gerçekleştiğinde yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidir.

Koroner arter bypass graft cerrahisinden sonra ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisinde Cox-2 selektif NSAİİ'nin kullanılması üzerine yapılan iki büyük, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme riskinin arttığı tespit edilmiştir. (bkz 4.3 Kontrendikasyonlar)

NSAİİ'lerin kullanımıyla artan ciddi kardiyovasküler trombotik olayların riskinin, aspirin kullanımı ile azalacağına dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirin ve NSAİİ'nin beraber kullanılması, ciddi gastrointestinal olay riskini artırır.

Hipertansiyon:

İbuprofen dahil NSAİİ'lar yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilirler. Her iki durumda da kardiyovasküler olayların oluşma sıklığının artmasına katkıda bulunabilir. İbuprofen dahil NSAİİ'lar hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı yakından takip edilmelidir.

NSAİİ alımına bağlı olarak ADE inhibitörleri, tiyazid ya da kıvrım diüretikleri alan hastalarda, bu tedavilere yetersiz yanıt gelişebilir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. CALDOLON sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal (GI) etkiler, ülserasyon, kanama ve perforasyon riski:

İbuprofen dahil NSAİİ'lar mide, ince bağırsak veya kalın bağırsak inflamasyonu, kanaması, ülserasyonu ve perforasyonu gibi ölümcül olabilen ciddi gastrointestinal advers olaylara yol açabilirler. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ'lar ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da herhangi bir semptom vermeksizin ortaya çıkabilir. NSAİİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki gelişen beş hastadan sadece biri semptomatiktir. NSAİİ'ların neden olduğu üst gastrointestinal ülser, büyük kanama ya da perforasyon, 3-6 ay süreyle tedavi gören hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl süreyle tedavi gören hastaların ise %2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Daha uzun süreli kullanımda bu eğilim devam ederken, tedavi süresince herhangi bir zamanda ciddi gastrointestinal advers olay gelişme olasılığı

artar. Ancak kısa süreli tedavi bile risksiz değildir. Önceden ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalara ibuprofen dahil NSAİİ'ler önerilirken çok dikkatli olunmalıdır. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama hikayesi olan NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama görülme riski, bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hastalara göre 10 kattan daha fazladır. NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal kanama riskini arttıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, daha uzun süreli NSAİİ tedavisi, sigara içimi, alkol kullanımı, ileri yaş, genel sağlık durumunun zayıf olmasıdır. Ani ölümcül gastrointestinal olaylar en çok yaşlı veya bakıma ihtiyaç duyan hastalarda görüldüğünden, bu hasta popülasyonunun tedavisinde özellikle dikkatli olunmalıdır. NSAİİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda olası bir gastrointestinal advers olay riskini en aza indirmek için, en düşük etkin doz olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Hastalar ve doktorlar NSAİİ tedavisi boyunca, gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalı ve herhangi bir gastrointestinal advers olay şüphesi durumunda derhal değerlendirme ve tedaviyi başlatmalıdırlar. Ciddi gastrointestinal advers olay olasılığı ortadan kalkana kadar, NSAİİ tedavisinin sonlandırılması da alınacak tedbirler arasındadır. Yüksek riskli hastalarda NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Aspirin ve diğer NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal advers olay riskini artırmaktadır. Gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar, özelliklede yaşlı olan hastalar, tedavinin başlangıç dönemlerinde, olağandışı herhangi bir abdominal semptomu (özellikle gastrointestinal kanama) bildirmelidir.

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

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

Ciddi deri reaksiyonları:

İbuprofen dahil NSAİİ'ler, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ölümcül olabilen ciddi deri reaksiyonlarına neden olabilir. Bu ciddi etkiler herhangi bir uyarıcı semptom olmaksızın ortaya çıkabilir. Hastalar deri üzerinde ciddi belirtilerin işaret ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli, deri döküntüsü veya başka bir aşırı duyarlılık belirtisi görüldüğü anda, CALDOLON tedavisi sonlandırılmalıdır.

Astımlı hastalar:

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirin-duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Bu tür aspirin-duyarlı hastalarda aspirin ve NSAİİ'lar arasında bronkospazm dahil çapraz reaksiyonlar rapor edildiğinden, CALDOLON aspirin duyarlı hastalarda kontrendikedir.

İbuprofenin bu tip hastalarda bronkospazma neden olduğu rapor edildiğinden, bronşiyal astımlı ya da bronşiyal astım hikayesi olan hastalara ibuprofen uygularken dikkatli olunmalıdır.

Oftalmolojik Etkiler:

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

Karaciğer üzerindeki etkiler:

İbuprofen dahil NSAİİ'ları kullanan hastaların %15'inde, bir veya daha fazla karaciğer testinde sınırdan yükselmeler görülebilir. Bu laboratuvar anormallikleri, devam eden tedavi ile ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya geçici olabilir. Hastalarda NSAİİ'larla yapılan klinik çalışmaların yaklaşık %1'inde, kayda değer ALT, AST yükselmeleri (normal üst değerlerin yaklaşık 3 veya daha fazla katı) rapor edilmiştir. Ek olarak sarılık, fulminant hepatit, karaciğer nekrozu, karaciğer yetmezlik gibi, bazıları ölümlü sonuçlanan nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir. İbuprofen tedavisindeyken, hastada karaciğer fonksiyonunun bozulduğuna dair belirti ve/veya semptomlar oluşmuşsa veya karaciğer testleri anormalse, daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Eğer karaciğer hastalığı gelişimi ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar veya sistemik belirtiler (eozinofili, deri döküntüsü vb.) ortaya çıkarsa, ibuprofen tedavisi kesilmelidir.

Böbrekler üzerindeki etkiler:

Dehidrate olmuş hastalarda CALDOLON ile tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ'ların uzun süre kullanımı papiller nekroz ve diğer böbrek hasarları ile sonuçlanmaktadır. Böbrek toksisitesi, böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin telafi edici etkinliği olan hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ uygulaması prostaglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya ve ikincil olarak böbrek yetmezliğini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böbrek fonksiyonları bozukluğu, kalp yetmezliği ve karaciğer bozukluğu

olanlar, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlar ve yaşlılarda, bu reaksiyonun gelişme riski daha fazladır.

NSAİİ tedavisinin kesilmesi ile genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

İleri böbrek yetmezliği :

Kontrollü klinik çalışmalardan ibuprofenin ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Dolayısı ile ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda CALDOLON kullanılması önerilmez. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda CALDOLON ile tedavi gerekmeekteyse, hastanın böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Aseptik Menenjit:

Oral ibuprofen tedavisi gören hastalarda ateş ve koma ile seyreden aseptik menenjit gözlenmiştir. Bu durum daha çok sistemik lupus eritematozis ve ilgili bağ dokusu hastalıkları olan hastalarda görülse de, altta yatan kronik hastalığı olmayan hastalarda da rapor edilmiştir. İbuprofen kullanan bir hastada menenjit belirti ve semptomları gelişirse, bu belirti ve semptomların ibuprofen tedavisi ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Hematolojik Etkiler:

CALDOLON kullanım öncesinde seyreltilmelidir. CALDOLON'un seyreltilmeden infüze edilmesi hemolize neden olabilir. (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli)

İbuprofen dahil NSAİİ alan hastalarda anemi gelişebilir. Bu durum, sıvı tutulması, gizli veya aşikar gastrointestinal kan kaybı, veya eritropoez üzerinde tam tanımlanmamış bir etkiden kaynaklanabilir. İbuprofen dahil NSAİİ'lerle uzun süreli tedavideki hastalarda, anemi veya kan kaybı belirtisi veya semptomu varsa, hemoglobün veya hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

NSAİİ'lar trombosit agregasyonunu inhibe ederler ve bazı hastalarda kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, trombosit fonksiyonu üzerine etkileri kantitatif olarak daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Koagülasyon bozukluğu olan veya antikoagülan kullanan hastalar gibi, trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz etkilenebilecek hastalar dikkatlice izlenmelidir.

İnflamasyonun ve Ateşin maskelenmesi:

Ateşin ve inflamasyonun düşürülmesinde ibuprofenin farmakolojik aktivitesi, bu belirtilerin nonenfeksiyöz ve ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasındaki tanılayıcı özelliklerini azaltabilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'lar gibi, daha önce ibuprofen kullanımı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. Aspirin triadı olan hastalarda CALDOLON kontrendikedir. Bu belirti kompleksi tipik olarak, daha önce nazal polipli veya polipsiz rinit geçirmiş astım hastalarında veya aspirin veya diğer NSAİİ'ların alımı sonrası ciddi potansiyel olarak ölümcül bronkospazm gösteren hastalarda oluşabilir. (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar)

Monitörizasyon:

Ciddi gastrointestinal ülserasyonları ve kanamalar belirti ve bulgu olmaksızın da gelişebildiği için doktorlar gastrointestinal kanama belirti ve semptomlarını izlemelidir. Uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya testleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Klinik belirti ve semptomlar karaciğer ve böbrek hastalığı gelişimi ile uyumlu ise, sistemik belirtiler meydana geldiyse (eozinofili, döküntü gibi) veya anormal karaciğer değerleri devam ediyor veya daha da kötüleşiyorsa CALDOLON kullanımı sonlandırılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her 400 mg dozunda 1mmol (23mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antiplatelet ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGAİ): Gastrointestinal kanama riskini arttırmalar.

Aminoglikozitler: NSAİİ'lar aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir.

Kortikosteroidler: NSAİİ'lar ile kullanıldığında kanama ve gastrointestinal ülserasyon riski artar. Hastalığın şiddetlenmesi veya böbrek yetmezliğinden kaçınmak için, uzayan kortikosterid tedavisindeki hastalar, tedavi programlarına ibuprofen eklendiğinde, kortikosteroid tedavilerini aniden kesmek yerine yavaşça azaltmalıdırlar.

Bitkisel ekstreler: Ginkgo biloba (Japon eriği) NSAİİ'lerle kullanıldığında kanama riskini arttırabilir.

Siklosporin veya takrolimus: NSAİİ'lerle kullanıldığında nefrotoksisite riski artar.

Kardiyak glikozidleri: NSAİİ'lar kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, glomeriler filtrasyon hızını azaltır ve plazma kalp glikozid seviyelerini artırır. Kalp glikozidleri ile tedavi edilen hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Mifepriston: NSAİİ'lar mifepristonun etkilerini azaltabileceğinden. mifepriston uygulananından sonraki 8-12 gün boyunca NSAİİ'lar kullanılmamalıdır.

Kinolon türevi antibiyotikler: Hayvan verileri, NSAİİ'ların, kinolon antibiyotikleriyle ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğine işaret etmektedir. NSAİİ ve kinolonları birlikte alan hastalarda konvülsiyon gelişme riski artabilir. Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Zidovudin: NSAİİ'lar zidovudin ile birlikte kullanıldığında hematolojik toksisite riski artar. Eş zamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hematoma ve hemartroz riskinde artışa dair belirti bulunmaktadır.

Aspirin: İbuprofen ve aspirin birlikte kullanıldıklarında, her ne kadar serbest ibuprofen klerensi değişmese de, ibuprofenin proteince bağlanımı azalır, Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir. Bununla beraber, diğer NSAİİ'lar ile olduğu gibi CALDOLON ve aspirin'in birlikte uygulanımı yan etkilerde artışa neden olabileceği için önerilmemektedir.

Varfarin ve Antikoagülanlar

Varfarin ve NSAİİ'ların gastrointestinal kanama üzerine etkileri sinerjiktir. Bu ilaçları beraber kullanan hastalarda gastrointestinal kanama riski, bu ilaçları tek başına kullanan hastalara göre daha yüksektir. (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler). NSAİİ'ların varfarin ile birlikte kullanımı ciddi bazen ölümcül kanama ile ilişkilendirilmiştir. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir ancak NSAİİ kullanımının uyardığı gastrointestinal ülserasyon veya varfarinin antikoagülan etkisi ile trombosit fonksiyonunun inhibisyonuna NSAİİ'cın arttırıcı etkisinin bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir.

Tiklodipin, klapidogrel: NSAİİ'ler, trombosit fonksiyonunun inhibisyonundan dolayı klapidogrel, tiklodipin ile kombinasyon halinde kullanılmamalıdır

Metotreksat

NSAİİ'ların tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikmesini yarışmalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, NSAİİ'ların metotreksat toksisitesini arttırabileceğini göstermektedir. Metotreksat ve NSAİİ'lar birlikte kullanıldıklarında dikkatli olunmalıdır.

H₂ Antagonistleri

İnsan gönüllülerde yapılan çalışmalarda, simetidin veya ranitidinin ibuprofen ile birlikte uygulanımı ibuprofen serum konsantrasyonları üzerine önemli bir etki oluşturmamıştır.

ADE İnhibitörleri ve Diüretikler

Anti-hipertansifler (ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta-blokerler, diüretikler ve pulmoner hipertansiyonda kullanılan ilaçlar (endotelin reseptör antagonistleri, bosentan)): NSAİİ'ler, antihipertansif etkiyi azaltabilir. Seçici COX-2 inhibitörleri dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile aynı zamanda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II antagonistleri uygulandığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda (örn. dehidrate veya yaşlı hastalar) genellikle reversibl olmak üzere akut böbrek yetmezliği için artan bir risk söz konusudur. Bu nedenle özellikle yaşlı hastalar olmak üzere böbrek yetmezliği olan hastalara bu kombinasyon dikkatle uygulanmalıdır. Kombinasyon tedavisi başladıktan sonra ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla hastalar yeterli şekilde hidrate edilmeli ve böbrek fonksiyonu kontrol edilmelidir.

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

Kaptopril: Deneysel çalışmalar, ibuprofenin, kaptoprilin sodyum atılımına olan etkisine ters yönde etki ettiğini göstermektedir.

Lityum:

NSAİİ'ler, plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum klerensinde azalmaya neden olurlar. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artar ve lityum böbrek klerensi %20 azalır. Bu etki, NSAİİ'ların böbrek prostaglandin sentezini inhibe etmeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple, NSAİİ'lar ve lityum birlikte kullanıldıklarında hastalar lityum toksisitesi belirtileri için izlenmelidir.

Alkol: Kanama gibi önemli gastrointestinal yan etki riskleri artabileceğinden dolayı ibuprofen ve alkolün birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Sülfonilüre: NSAİİ'ler sülfonilüre grubu ilaçların etkilerini potansiyalize edebilirler. Süfonilüre tedavisi görmekte olan hastalarda ibuprofen kullanımı ile çok seyrek hipoglisemi rapor edilmiştir.

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

Kolestiramin: İbuprofen ile kolestiraminin eşzamanlı uygulaması, ibuprofen absorpsiyonunu geciktirmekte ve azaltmaktadır (% 25 oranında). Bu ilaçlar en az 2 saat arayla alınmalıdır.

Takrolimus: NSAİİ'ler takrolimus ile beraber verildiğinde nefrotoksisite riskinde olası bir artış beklenebilir. Prostasiklinin böbrekteki azalan senezinden dolayı, NSAİİ'ler ve takrolimusun eşzamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın şekilde izlenmelidir.

CYP2C9 İnhibitörleri: İbuprofenin, CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, ibuprofene (CYP2C9 substratı) maruziyeti arttırabilir. Vorikonazol ve flukanazol (CYP2C9 inhibitörleri) ile yapılan bir çalışmada, yaklaşık %80-100 oranında artmış bir S(+)-ibuprofen maruziyeti gösterilmiştir. Özellikle yüksek dozdaki ibuprofenin vorikonazol veya flukanazol gibi potent CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması durumunda, ibuprofen dozunun düşürülmesi düşünülmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C (3. trimesterde D'dir)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken döneminde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük ve kardiyak malformasyon gastroşizis riskinde bir artışı göstermektedir. Kardiyovasküler malformasyonun mutlak riski %1'den daha düşük düzeylerden yaklaşık olarak %1,5'e yükselmiştir. Riskin tedavi dozu ve süresi ile yükseldiğine inanılmaktadır. Hayvanlarda, prostaglandin sentez inhibitörü uygulanmasının pre ve

post-implantasyon kayıplarında artış ve embriyo/fetal ölümlerle sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, organogenez döneminde prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların sıklığında artışlar bildirilmiştir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesin olarak gerekli olmadıkça ibuprofen verilmemelidir. CALDOLON, gebe kalmaya çalışan veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde bulunan bir kadına verilirse, doz mümkün olduğu kadar düşük ve tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır.

Üçüncü trimester esnasında bütün prostaglandin sentez inhibitörleri fetüsü aşağıdakilere maruz bırakabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon),
- Oligohidramniyoz ile birlikte böbrek yetmezliğine ilerleyebilecek böbrek disfonksiyonu

Anne ve yenidoğanda gebeliğin sonunda aşağıdakilere neden olabilir:

- Kanama zamanında uzama
- Doğumun gecikmesine ve uzun süremesine neden olan uterus kontraksiyonlarının inhibisyonu

Sonuç olarak, CALDOLON gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Bu ilacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilacın anne sütüne geçmesi ve emzirilen bebek için olası ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle, ilacın anne için önemi dikkate alınarak emzirmenin ya da ilacın kesilmesine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Çalışmalar ibuprofenin üreme veya gelişim üzerine toksisitesi olmadığını göstermektedir. Bununla beraber, tavşanlarda erken gebelik döneminde, vücut ağırlığında azalma ve gastrik ülser ile belirlenen, anne için 60 mg/kg/gün toksik dozda, bir kısım olaylar gözlenmiştir (yaşayan fetüs sayısında azalma ve implantasyon ve korpora lutea oranına ilişkin azalma).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CALDOLON, sersemlik, rahavet, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Eğer bu istenmeyen etkiler görülürse, hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), Yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$), Çok Seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmeyen (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan).

| Sistem Organ Sınıfı | Sıklık | İstenmeyen Etki |
|--|----------------|---|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Yaygın | Rinit |
| | Seyrek | Aseptik menenjit (özellikle sistemik lupus eritematozus ve karma bağ dokusu hastalığı gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda) boyun sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, yön duygusunu yitirme gibi semptomlarla birlikte |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Yaygın | Anemi; kanama, hemoglobin düşüşü, hipokalemi, hipoproteinemi, nötropeni, kanda üre artışı, hipernatremi, ezonofili, hipoalbuminemi, LDH artışı, trombositemi, yarada kanama |
| | Yaygın Olmayan | Lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Seyrek | Anaflaktik reaksiyon |
| Psikiyatrik hastalıklar | Yaygın | İnsomnia, anksiyete |
| | Seyrek | Depresyon, konfüzyonel durum, halüsinasyon |
| Sinir sistemi hastalıkları | Çok yaygın | Baş ağrısı |
| | Yaygın | Baş dönmesi |
| | Yaygın Olmayan | Parestezi, somnolans |
| | Seyrek | Optik nevrit |
| Göz hastalıkları | Yaygın Olmayan | Görme bozukluğu |
| | Seyrek | Toksik optik nöropati |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | Yaygın Olmayan | Duyuma bozukluğu |
| | Seyrek | Tinnitus, vertigo |
| Vasküler hastalıkları | Yaygın | Hipertansiyon, hipotansiyon |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | Yaygın | Öksürük, bakteriyel pnömoni |
| | Yaygın Olmayan | Astım, bronkospazm, dispne |
| Gastrointestinal Sistem hastalıkları | Çok yaygın | Mide bulantısı, kusma, flatulans, diyare |
| | Yaygın | Dispepsi, konstipasyon, melana, hematemez, gastrointestinal hemoraji |
| | Yaygın olmayan | Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon |

| | | |
|-------------------------------------|----------------|---|
| | Çok seyrek | Pankreatit |
| | Bilinmeyen | Kolit ve Chron hastalığı |
| Hepato-biliyer hastalıklar | Yaygın olmayan | Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu |
| | Seyrek | Hepatik hasar |
| | Çok seyrek | Hepatik yetmezlik |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Yaygın | Döküntü |
| | Yaygın olmayan | Ürtiker, purpura, anjiyoödem, ışığa duyarlı reaksiyon |
| | Seyrek | Steven-Johnson sendromu dahil büllöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme |
| Böbrek ve idrar hastalıkları | Yaygın | Üriner retensiyon |
| | Yaygın olmayan | Tubulo interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik |
| Diğer | Yaygın | Abdominal ağrı, periferik ödem, yorgunluk |

Klinik çalışmalarda raporlanan en yaygın advers reaksiyonlar, bulantı, gaz, kusma ve baş ağrısıdır. İbuprofen ile yapılan kontrollü denemelerde advers olaylar nedeniyle ilacın kesilmesinde en yaygın neden kaşıntıdır. (<1%)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Yetişkinlerde oral ibuprofene bağlı doz aşımı sonrası oluşan belirti ve semptomlar, karın ağrısı, bulantı, kusma, uyuşukluk ve sersemliktir. CALDOLON ile doz aşımının tedavisi için özel bir önlem bulunmamaktadır. İbuprofen'in bilinen bir antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda Caldolon'un kesilmesi ve bir sağlık merkezine başvurulması gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuvar ve antiromatizmal ürünler (non-steroid)

ATC kodu: M01AE01

Diğer NSAİİ'ler gibi ibuprofenin de etki mekanizması tam olarak anlaşılamamışsa da, prostaglandin sentezi inhibisyonu ile ilişkili olabilir. İbuprofen antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir.

İbuprofen [-]R ve [+]S izomerlerinin rasemik bir karışımıdır. İn-vivo ve in-vitro çalışmalar klinik etkinlikten [+]S izomerinin sorumlu olduğunu göstermektedir. Farmakolojik olarak etkisiz olduğu düşünülmekle birlikte, [-]R formu yetişkinlerde yavaşça ve tamamen olmasa da (~%60) etkin olan [+]S türüne dönüşmektedir. [-]R izomeri etkin madde seviyesini sürdürmek için depo olarak işe yarar.

5.2 Farmakokinetik özellikler

İbuprofenin farmakokinetik parametrelerini gösteren gönüllüler ile yapılmış çalışmasına ait veriler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

| İntravenöz ibuprofenin farmakokinetik parametreleri | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| | 400 mg* Caldolon Ortalama (%CV) | 800 mg* Caldolon Ortalama (%CV) |
| Hasta sayısı | 12 | 12 |
| AUC (mcg.sa/ml) | 109.3 (26.4) | 192.8 (18.5) |
| Cmax (mcg/mL) | 39.2 (15.5) | 72.6 (13.2) |
| KEL (1/sa) | 0.32 (17.9) | 0.29 (12.8) |
| T1/2 (sa) | 2.22 (20.1) | 2.44 (12.9) |

AUC = Eğri altında kalan alan

Cmax = Pik plazma konsantrasyonu

CV = Varyasyon katsayısı

KEL = Birinci derece eliminasyon hız sabiti

T1/2 = Eliminasyon yarı ömrü

*= 60 dak. İnfüzyon süresi

Emilim:

CALDOLON uygulama yeri nedeniyle (intravenöz) direkt kana karışır.

Dağılım:

Bir çok NSAİİ gibi ibuprofen; plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (20 mcg/mL'de >%99 bağlanma). Protein bağlanması doyurulabilirdir ve > 20 mcg/mL konsantrasyonlarda bağlanma doğrusal değildir. Oral dozlamaya verilerine göre, ibuprofen dağılım hacmi yaş ve ateşe bağlı olarak değişebilmektedir.

Biyotransformasyon

İbuprofenin yaklaşık %90'ı iki asıl metabolite (metabolit A ve metabolit B) metabolize olur. Bu metabolitlerin antiinflamatuvar ve analjezik etkileri bulunmamaktadır.

Metabolit A : (+) 2-4'-(2 hidroksi-2-metilpropilfenil) propiyonik asit

Metabolit B: (+) 2-4'-(2 karboksipropilfenil) propiyonik asit

Eliminasyon:

İbuprofen atılımında asıl yol böbreklerdir. 500 mg'lık oral doz uygulamasını takiben 24 saat içerisinde ibuprofenin %95'i idrarla atılır: % 35'i metabolit A (%15 serbest, %20 konjugat), % 51'i metabolit B (%42 serbest, %9 konjuge), %9 ibuprofen (%1 serbest, %8 konjuge).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

>20 mcg/mL konsantrasyonlarda plazma proteinlerine bağlanımı doğrusal değildir.

Klinik Çalışmalar

Analjezik (Ağrı)

Akut ağrıda ibuprofenin etkisi iki çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

Abdominal histeroktemi geçirmiş bayanlarla yapılan çalışmada, 319 hasta rastgele seçilmiştir ve her 6 saatte bir uygulanan (operasyon sırasında başlatılan) 800 mg İbuprofen yada plasebo ile tedavi edilmişlerdir, gerektiğinde morfin uygulanmıştır. İbuprofen uygulanan hastalarda plasebo uygulananlara göre (47 mg ve 56 mg, sırasıyla) 24 saatlik uygulama içinde istatistiksel olarak önemli derecede morfin ihtiyacının azaldığı etkinlik verisi olarak elde edilmiştir. Bu bulgunun klinik olarak uygunluğu; ibuprofen ile 24 saatten fazla tedavi edilen hastalardaki ağrı yoğunluğunda azalma olmasıyla desteklenmiştir.

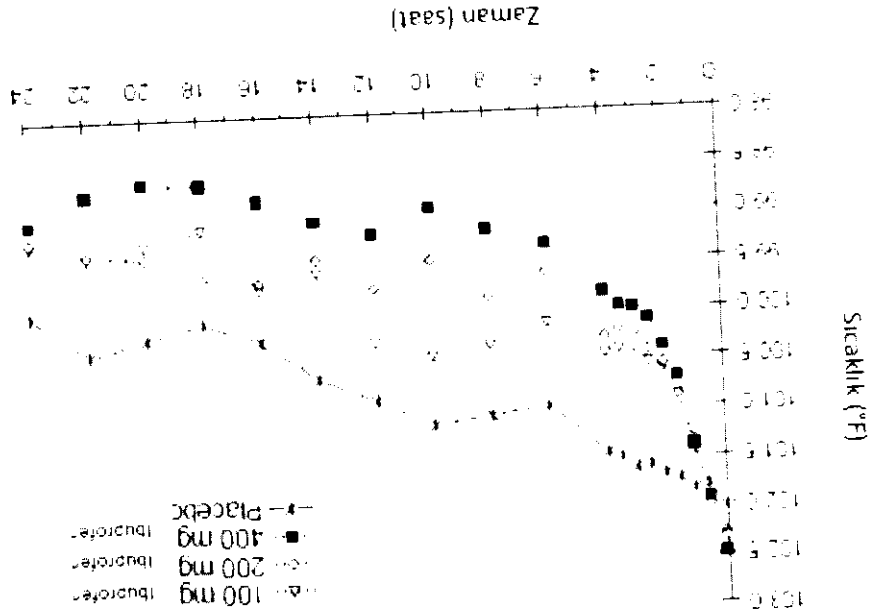
Abdominal ya da ortopedik ameliyat geçirmiş hastalarla yapılan çalışmada, 406 hasta (87 erkek, 319 bayan) randomize edilerek her 6 saatte bir uygulanan ibuprofen 400 mg, ibuprofen 800 mg, ya da plasebo verilmiştir ve gerektiğinde morfin uygulanmıştır. Bu çalışmada etkin tedaviler lehine eğilimler olmasına rağmen, ibuprofen 800 mg yada 400 mg yada plasebo alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Antipiretik (Ateş)

Ateş üzerinde ibuprofenin etkisi iki çok merkezli, çift kör çalışmada değerlendirilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Metabolik aktivasyon uygulanmayan AMES testinde ibuprofen mutajenik etki göstermemiştir. Sıyan veya farelerde ibuprofen karinojenik etki göstermemiştir.

Tek merkezli çalışmada; hastanede yatan vücut sıcaklığı $\geq 38^\circ\text{C}$ olan 60 komplikasyonsuz *P. Falciparum* malarya hastasına (48 erkek, 12 kadın) 72 saatlik tedavi için 6 saatte bir Ibuprofen 400 mg yada plasebo randomize olarak uygulanmıştır. Tedavinin ilk 24 saatinde önemli derecede ateş düşüşü gerçekleşmiştir, ibuprofen ile tedavi edilen hastalar için 98.6°F sıcaklığa karşılık zaman eğrisinin üzerindeki alan olarak ölçülmüştür.



Şekil-1: Hastanede yatan ateşli hasta tedavi grubundaki sıcaklık düşüşü

Çok merkezli çalışmada, vücut sıcaklığı 38.3°C veya üzerinde olan hastanede yatan 120 hastaya (88 erkek, 32 kadın) randomize olarak Ibuprofen 400mg, 200 mg, 100 mg ya da plasebo, 24 saat içinde 4 saatte bir uygulanmıştır. Her bir ibuprofen dozu, 100 mg, 200 mg, ve 400 mg, plasebo ile karşılaştırıldığına (% 65, % 73, % 77 ve % 32 sırasıyla) 4 saat sonunda istatistiksel olarak önemli derecede vücut sıcaklıklarının düştüğü ($< 38.3^\circ\text{C}$) görülmüştür. Doz yanıtları aşağıdaki grafikte gösterilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Arginin

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için, gerektiğinde kullanılır)

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için, gerektiğinde kullanılır)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Muhtemel geçimsizlikleri önlemek için CALDOLON sadece, %0.9 sodyum klorür çözeltisi, %5 glukoz çözeltisi ve ringer laktat çözeltisi ile seyreltilmelidir. CALDOLON'un her 4 mL'si 100 ml'den az olmayan çözeltide seyreltilmelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

CALDOLON, % 5 Glukoz, %0.9 NaCl ve ringer laktat çözeltileriyle seyreltikten sonra hemen kullanılmalıdır. Seyreltilen çözelti 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat süreyle muhafaza edilebilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

4 mL'lik Tip I cam flakonlarda. Her bir kutuda 1 veya 25 adet flakon ve bir hasta kullanma talimatı içermektedir.

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

Uygulamadan önce, görsel olarak üründen partikül madde ve renk değişikliği kontrolü yapılmalıdır.

Tek seferde kullanılmalıdır.

Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Alfarma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Tekstilkent Ticaret Merkezi Koza Plaza
A Blok K:21 No:79 Esenler İstanbul
Telefon: +90 212 438 45 99
Faks: +90 212 438 46 69
e-mail: info@alfarma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

253/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:25.09.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ