

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PADUCAS 20 mg / 2 ml I.V. İnfüzyonluk Çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 34,2 mg ibuprofen lizin içerir. (20 mg rasemik ibuprofene eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Enjeksiyonluk su	2,00 ml (çözücü madde)
% 10'luk Sodyum Hidroksit	y.m. (pH ayarı için)
% 10'luk Hidroklorik asit	y.m. (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz ve koruyucu içermeyen çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

İbuprofen lizin klinik yönden önemli, en çok 32 haftalık ve ağırlığı 500-1500 g olan ve mutad tıbbi tedavilerin etkili olmadığı prematürelde görülen patent duktus arteriozus (PDA) hastalığında endikedir. İbuprofen lizin ile klinik araştırmalar asemptomatik PDA hastası infantlarda yapılmıştır. Bununla beraber, tedaviyi takip eden sekizinci haftanın ötesindeki klinik sonuçlar değerlendirilmemiştir. Bu nedenle ibuprofen lizin tedavisi, PDA için klinik olarak anlamlı tıbbi kanıtların mevcut olduğu infantlarda yapılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

PADUCAS tedavisi sadece yenidoğanlara ait yoğun bakım ünitelerinde deneyimli bir pediatri uzmanı kontrolünde yürütülmelidir.

Pozoloji:

Tedavi birbirini izleyen üç dozun yenidoğanlara İ.V. yoldan uygulanması şeklindedir. Uygulamanın umbilikal arter kullanılarak yapılması klinik olarak değerlendirilmemiştir. İntravenöz uygulamada sızıntı olmamasına dikkat edilmeli ve çözelti dokulara irritan özellikte olduğundan ekstravasküler uygulamadan kaçınılmalıdır.

Patent duktus arteriozus'ta gestasyonel yaşı 32 haftadan küçüklerde (500-1500 g arası), birinci gün 10 mg/kg ibuprofen lizin i.v. yoldan 15 dakikada uygulanır. 24 ve 48 saat sonrasında ise i.v. yoldan 5 mg/kg ilaç (toplamda 3 doz) verilir. Dozlar doğum ağırlığına göre hesaplanmalıdır. Alternatif olarak, gestasyonel yaşı 32 haftadan küçüklerde başlangıç dozu olarak 10 mg/kg dozda sürekli i.v. infüzyon ile uygulama yapılabilir (0,416 mg/kg/saat), sonrasında 5 mg/kg İ.V. sürekli infüzyon ile (0,208 mg/kg/saat) ikinci ve üçüncü gün devam edilir. Eğer anüri veya şiddetli oligüri varsa (idrar çıkışı <0,6 mL/kg /saat), ikinci veya üçüncü doz ibuprofen lizin uygulaması planlanmadan önce, böbrek fonksiyonlarına ait laboratuvar sonuçları beklenmeli ve fonksiyonların normale dönmesi beklenmelidir. PADUCAS'ın ilk kürünün tamamlanmasından sonra duktus arteriozus kapanır veya büyük ölçüde azalır başka dozlar gerekli değildir. Devam eden tıbbi tedavi sırasında duktus arteriozus kapanmazsa veya tekrar açılırsa, ikinci bir PADUCAS kürü, alternatif farmakolojik tedavi veya ameliyat gerekebilir.

Uygulama şekli:

Sadece intravenöz olarak kullanılır. Parenteral ilaç ürünleri, solüsyon ve konteynerin izin verdiği her durumda uygulama öncesinde partikül madde ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir.

PADUCAS, infüzyon için hazırlanmalı ve hazırlandıktan sonra 30 dakika içerisinde uygulanmalıdır ve 15 dakikadan daha uzun bir sürede, devamlı infüzyon şeklinde uygulama yapılmalıdır. İlaç, giriş yoluna en yakındaki İ.V. port yoluyla uygulanmalıdır. PADUCAS eğer gerekliyse, salin ya da dekstroz çözeltileri ile seyreltiler. Flakondan ilk doz alındıktan sonra geriye kalan çözelti, PADUCAS'ın koruyucu madde içermemesi nedeniyle atılmalıdır.

PADUCAS'ın dokulara zarar verme potansiyeli olduğundan, sıvının damar dışına kaçması önlenmelidir.

PADUCAS, Total Parenteral Beslenme (TPN) ile aynı intravenöz hat üzerinden eşzamanlı uygulanmamalıdır. Eğer gerekliyse, TPN, ilaç uygulamasından önce ve sonra 15 dakikalık bir süre boyunca kesilmelidir. Hat açıklığı dekstroz veya salin kullanılarak sürdürülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık;
- Yaşamı-tehdit edici enfeksiyon;
- Aktif kanama, özellikle intrakranial veya gastrointestinal hemoraji;
- Trombositopeni veya koagülasyon bozuklukları;
- Böbrek fonksiyonlarında önemli bozukluk olan preterm bebekler
- Duktus arteriozus açıklığının yeterli pulmoner veya sistemik kan akışının sağlanması için gerekli olduğu konjenital kalp hastalıklarında (örn., pulmoner atrezi, ciddi Fallot tetralojisi, şiddetli aort koarktasyonu);
- Bilinen veya şüpheli nekrotizan enterokolit.
- Gebeliğin 3. trimesterinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İbuprofen ile tedavi edilen bebeklerin, 36 haftalık gebelik sonrası gözlem periyodundan daha uzun süreli uzun dönem değerlendirmeleri yoktur. İbuprofen'in nörogelişimsel çıktılar ve büyüme üzerine etkilerinin yanısıra, prematürite ile ilişkili hastalık süreçleri (prematüriteye bağlı retinopati ve kronik akciğer hastalığı gibi) üzerindeki etkileri de değerlendirilmemiştir.

PADUCAS kullanılmadan önce hemodinamik olarak anlamlı patent duktus arteriozusun belirlenmesi ve pulmoner hipertansiyon ve duktal-bağımlı konjenital kalp hastalıklarının dışlanması için yeterli ekokardiyografik incelemeler yapılmalıdır.

Hamileliğin 28. haftasından daha önce doğan prematüre bebeklerde, yaşamın ilk üç günü (doğumdan sonraki 6 saat içerisinde başlayan) ibuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin profilaktik kullanımı pulmoner ve renal advers reaksiyonların artması ile ilişkilendirildiğinden, PADUCAS hiçbir gestasyon yaşında profilaksi amacıyla kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). Özellikle, pulmoner hipertansiyon ile birlikte şiddetli hipoksemi 3 bebekte birinci infüzyonun ilk saati içerisinde ortaya çıkmış ve nitrik oksid inhalasyonu sonrasındaki 30 dakika içerisinde geri çevrilmiştir. Eğer PADUCAS infüzyonu sırasında veya sonrasında hipoksemi meydana gelirse, pulmoner basınca özel dikkat gösterilmelidir.

In vitro ibuprofenin bilirubini albumine bağlanma bölgesinden uzaklaştırdığı gösterildiğinden, prematüre yenidoğan bebeklerde bilirubin ensefalopati riski artmaktadır (bkz. bölüm 5.2). Bu nedenle, ibuprofen bilirubin konsantrasyonları belirgin olarak yükselmiş bebeklerde kullanılmamalıdır.

Bir NSAİİ olarak ibuprofen, enfeksiyonun olağan bulgu ve belirtilerini maskeleyebilir, değiştirebilir. Bu nedenle, PADUCAS enfeksiyon varlığında dikkatli kullanılmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.3). PADUCAS, ekstrevasiyon ve dokuların tahriş olmasından kaçınmak için dikkatle uygulanmalıdır.

Diğer non-steroid anti-inflamatuvar ajanlar gibi İbuprofen de trombosit agregasyonunu inhibe eder. Prematüre yenidoğanlar kanama bulguları açısından izlenmelidir. Normal yetişkinlerde ibuprofenin kanama süresini uzattığı (fakat normal aralık içerisinde) gösterilmiştir. Bu etki, altta yatan hemostatik defektleri olan hastalarda daha belirgin olabilir. (bkz. Kontrendikasyonlar)

İbuprofen kullanımında renal ve gastrointestinal fonksiyonun dikkatlice takibi önerilmektedir. İbuprofen, aminoglikozidlerin klerensini azaltabileceğinden, ibuprofen ile birlikte kullanılmaları durumunda serum düzeylerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilmektedir. Hamileliğin 27. haftasından önce doğan prematüre bebeklerde duktus arteriosus kapanma oranı (%33 – 50) önerilen doz rejiminde düşük bulunmuştur.

Bu tıbbi ürün her 2 ml dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani sodyuma bağlı herhangi bir etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PADUCAS ile birlikte aşağıdaki ilaçların birlikte kullanılması önerilmemektedir:

Diüretikler: İbuprofen diüretiklerin etkisini azaltabilir. Diüretikler, dehidrate hastalarda NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini artırabilir.

Antikoagülanlar: İbuprofen antikoagülanların etkilerini artırabilir ve kanama riskini yükseltebilir.

Kortikosteroidler: İbuprofen gastrointestinal kanama riski artırabilir.

Nitrik oksit: Her iki ilaç da trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğinden, iki ilacın kombinasyonu teorik olarak kanama riskini artırır.

Diğer NSAİİ'ler: Birden fazla NSAİİ'nin birlikte kullanımı advers reaksiyon riskini artırdığından, bu kombinasyonlardan kaçınılmalıdır.

Aminoglikozidler: İbuprofen aminoglikozidlerin klerensini azalttığından, birlikte kullanılmaları nefrotoksisite ve ototoksisite riskini artırır (bkz. bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: Birinci ve ikinci trimester C, üçüncü trimester X.

İbuprofen gibi Non-steroid antienflamatuvar ilaçların gebelik ve fertilité üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir. Gebelik durumunda dikkatle kullanılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Non-steroidal antienflamatuvar ilaçların doğurganlık üzerine etkileri bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Gebeliğin üçüncü trimesteri boyunca, bütün prostaglandin sentez inhibitörleri fetüsü aşağıdaki etkilere 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 zamanının olası uzaması, çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilecek bir anti-agregasyon etkisi;
- Uterus kasılmalarının inhibisyonu nedeniyle gecikmiş veya uzamış doğuma neden olabilir.

Non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar, gebelik süresini kısaltabilir. Gebeliğin son üç ayında kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

İbuprofen lizin anne sütü ile atılmaktadır. Ancak, PADUCAS'ın tüm dozlarında emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülememektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçların genel olarak fertilitiyi azalttığına dair bilgiler mevcuttur. Tek başına ibuprofen lizin kullanımında hekime danışılmalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İbuprofen lizinin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yaklaşık 1.000 prematüre yenidoğanın dahil olduğu literatür ve ibuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin klinik çalışmalarından elde edilen veriler bulunmaktadır. Prematüre yenidoğanlarda bildirilen advers etkilerin nedenselliğini belirlemek, bu etkilerin ibuprofenin doğrudan etkisi olabileceği gibi patent duktus arteriozusun hemodinamik sonuçlarıyla da ilişkili olabileceğinden, zordur.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

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

Advers etkiler her sıklık grubu içerisinde ciddiyetlerine göre azalan bir sıra ile sunulmuştur.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Trombositopeni, nütropeni

Bilinmiyor: Sepsis, anemi

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Adrenal yetmezlik, hiperglisemi, hipoglisemi, hipokalsemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Beslenme problemleri

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: İntraventricüler hemoraji, periventricüler lökomalazi

Bilinmiyor: Konvülsiyon

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, taşikardi, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Bronkopulmoner displazi*

Yaygın: Pulmoner hemoraji

Yaygın olmayan: Hipoksemi*

Bilinmiyor: Apne, solunum yolu enfeksiyonu, solunum yetmezliği, atelektazi (akciğer daralması)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Nekrotizan enterokolit, nonnekrotizan enterokolit, intestinal perforasyon

Yaygın olmayan: Gastrointestinal hemoraji

Bilinmiyor: Gastrointestinal perforasyon, gastroözofageal reflü, gastrit, bağırsak tıkanıklığı, abdominal distansiyon, kolestazis, sarılık

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Oligüri, sıvı retansiyonu, hematüri

Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği

Bilinmiyor: Kandaki üre düzeyinde artış, kreatinin artışı, idrar yolu enfeksiyonu

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Deri lezyonları

Bilinmiyor: Deri irritasyonu, ödem, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kasık fitiği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor: Uygulama bölgesi reaksiyonları, enfeksiyonlar, hipernatremi

Araştırmalar

Çok yaygın: Kreatinin düzeyinde artış, kan sodyum düzeyinde azalma

* Doğum yaşı 35 haftadan daha küçük olan 175 prematüre yenidoğan bebeğın dahil olduğu küratif bir klinik çalışmada, 36. haftada bronkopulmoner displazi insidansı indometazin için 13/81 (%16), ibuprofen için 23/94 (%24) olarak bildirilmiştir.

İbuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin yaşamın ilk 6 saatinde profilaktik olarak uygulandığı bir klinik çalışmada, doğum yaşı 28 haftadan daha küçük olan 3 yenidoğan bebekte pulmoner hipertansiyon ile birlikte şiddetli hipoksemi bildirilmiştir. Bu, birinci infüzyonun ilk saati içerisinde ortaya çıkmış ve nitrik oksit inhalasyonu sonrasındaki 30 dakika içerisinde geri çevrilmiştir. Prematüre yenidoğanlara uygulanan ibuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin pazarlama sonrası pulmoner hipertansiyon bildirimleri de ayrıca bulunmaktadır.

Renal Fonksiyon

Plasebo ile karşılaştırıldığında, ibuprofen grubunda, 2. ile 6. günler arasında üriner çıkışta küçük bir düşüş olurken, 9. günde idrar çıkışında kompanse edici bir artış olmuştur. Diğer çalışmalarda, ibuprofenle tedavi edilen infantlarda, renal yetmezlik olarak sınıflandırılan oliguri, yükselmiş BUN (kan üre nitrojeni), yükselmiş kreatinin gibi yan etkiler raporlanmıştır.

Pazarlama sonrası deneyim

Aşağıdaki advers reaksiyonlar spontan pazarlama sonrası raporlardan veya yayınlanmış literatürden tanımlanmıştır; gastrointestinal perforasyon, nekrotizan enterokolit ve pulmoner hipertansiyon. Bu reaksiyonlar, belirsiz büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

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 bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Prematüre yenidoğan bebeklerde intravenöz ibuprofen ile doz aşımı bildirimi bulunmamaktadır.

Ancak, bebek ve çocuklarda oral olarak uygulanan ibuprofen aşırı dozu tanımlanmıştır: SSS depresyonu, nöbetler, gastrointestinal bozukluklar, bradikardi, hipotansiyon, solunum güçlüğü, apne, anormal renal fonksiyon, hematüri gözlenmiştir.

Masif doz aşımalarında (1000 mg/kg'a kadar) koma, metabolik asidoz ve geçici böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Tüm hastalar konvansiyonel tedavilerle iyileşmiştir. Sadece bir vakada ölüm kaydedilmiştir: 16 aylık bir bebekte 469 mg/kg doz aşımından sonra nöbet ile birlikte apne atakları ve fatal aspirasyon pnömonisi gelişmiştir. İbuprofen doz aşımı yönetimi genellikle destekleyici tedavi şeklindedir. Gastrointestinal ülserasyon ve kanama meydana gelebildiğinden, hasta birkaç gün boyunca takip edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer kardiyak preparatlar

ATC kodu: C01EB16

İbuprofen lizin, aktif madde olan (±)-ibuprofenin L-lizin tuzunun berrak, steril ve koruyucu içermeyen çözeltisidir. (±)-İbuprofen non-steroid anti-inflamatuvar bir ilaçtır (NSAİİ). L-lizin intravenöz uygulama için uygun, suda çözünebilen bir ilaç tuzu oluşturmak için kullanılır. Enjeksiyonluk su içerisindeki ibuprofen lizinin her ml sinde 17,1 mg ibuprofen lizin (10 mg (±)-ibuprofene eşdeğer) bulunur. pH'sı sodyum hidroksit ya da hidroklorik asitle 7'ye ayarlanır.

İbuprofen anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktiviteye sahip bir NSAİİ'dir. İbuprofen S(+) ve R(-) enantiyomerlerinin rasemik bir karışımıdır. *İn vivo* ve *in vitro* çalışmalar klinik aktiviteden S(+) izomerinin sorumlu olduğunu göstermiştir. İbuprofen, prostoglandin sentezini azaltan selektif olmayan bir siklo-oksijenaz inhibitörüdür.

Prostoglandinler, duktus arteriozusun doğumdan sonra devam etmesi ile ilgili olduğundan, ibuprofenin bu endikasyon için ana etki mekanizmasının da bu etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

İbuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin 40 prematüre yenidoğan bebekte yürütülen doz/yanıt çalışmasında, 10-5-5 mg/kg doz rejimiyle duktus arteriozus kapanma oranı hamileliğin 27-29. haftasında doğanlarda %75 (6/8), 24-26. haftasında doğanlarda ise %33 (2/6) olarak kaydedilmiştir.

28. haftadan daha önce doğan prematüre yenidoğan bebeklerde, yaşamın ilk üç günü (doğumdan sonraki 6 saat içerisinde başlayan) ibuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin profilaktik kullanımı, küratif kullanımına göre böbrek yetmezliği ve hipoksi, pulmoner hipertansiyon, pulmoner hemoraji dahil pulmoner advers etkilerin insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir. Diğer taraftan, neonatal III-IV. derece intraventriküler hemoraji ve cerrahi ligasyonu insidansı, ibuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin profilaktik kullanımında daha düşük bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İntravenöz yoldan uygulanan ibuprofen lizin direkt olarak sistemik dolaşıma katıldığından, farmakokinetiğin ilk aşamaları olan disintegrasyon (dağılma), dissolüsyon (çözünme) ve emilim proseslerine uğramaz. Biyoyararlanımının tam olduğu kabul edilir. Prematüre popülasyonda büyük farklılıklar görülmesine rağmen, 10 mg/kg başlangıç yükleme dozunun yanı sıra son idame dozundan sonra da pik plazma konsantrasyonları gestasyon ve postnatal yaştan bağımsız olarak, 35-40 mg/L olarak ölçülmüştür. Son 5 mg/kg dozunun uygulamasından 24 saat sonra rezidüel konsantrasyonlar 10-15 mg/L düzeyindedir.

S-enantiyomerinin plazma konsantrasyonları R-enantiyomerininkinden daha yüksektir. R-enantiyomeri yetişkinlerdekine benzer bir oranda (yaklaşık %60) S-formuna hızlı kiral inversiyon gösterir.

Dağılım:

Görünen dağılım hacmi yaklaşık 200 ml/kg (çeşitli çalışmalara göre 62 - 350)'dir. Santral dağılım hacmi duktusun durumuna bağlı olabilir ve duktusun kapanmasıyla azalır.

Yetişkin plazması (%99) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük (%95) bulunmasına rağmen, *in vitro* çalışmalar diğer NSAİİ'ler gibi ibuprofenin de plazma albuminlerine yüksek oranda bağlandığını göstermektedir. Yenidoğan bebek serumunda ibuprofen albumine bağlanmak için bilirubin ile rekabet içerisindedir, bunun sonucu olarak yüksek ibuprofen konsantrasyonlarında serumdaki serbest bilirubin fraksiyonları artabilir.

Biyotransformasyon:

Prematürelere (22-31 haftalık) ve ortalama ağırlığı 944,7 gram olanlarda plazma proteinlerine bağlanma oranı %95 olarak bildirilmiştir. Prematürelere (gestasyonel yaşı 30 haftadan küçük ve ağırlığı 500-1000 gram arasında olanlar) dağılım hacmi (V_d) 320 ml/kg'dir. Dağılım hacmi,

postnatal yaşı 3 olan ve çok düşük doğum ağırlığına sahip prematürelde 357 ± 121 mL/kg; postnatal yaşı 5 olan ve çok düşük doğum ağırlığına sahip prematürelde 357 ± 121 mL/kg; 349 ± 152 mL/kg olarak bildirilmiştir. İbuprofenin metabolizmasına rol oynayan en önemli enzim sitokrom P-450 2C9 (diğer adı CYP2C9) enzimidir. Yetişkinde ibuprofen, karaciğerde hidroksi-ibuprofen ((+)-2-(p-(2 hidroksimetil–propil) fenil) propanoik asid ve 3-karboksi-ibuprofen ((+)-2-(p-(2- karboksi-propil) fenil) propiyonik asid) olarak iki primer inaktif metabolitine hızlıca metabolize olur. İlacın oral yoldan alınmasını takiben, ibuprofenin oral dozunun %90'undan biraz daha az bir miktarı, idrarda oksidatif metabolitler ve bunların glukuronid konjugatları halinde görülür.

Eliminasyon:

Yetişkinde, ibuprofenin atılımında böbrekler önemli bir rol oynar ve ibuprofen farmakolojik olarak aktif olmayan metabolitleri şeklinde idrarla atılır. Uygulanan dozun %37'si yirmi dört saat içerisinde atılır ve bunun %25'i (+)-2-(p-(2- karboksi-propil) fenil) propiyonik asittir.

Doğumdan 0 ile 3 saat sonra (ortalama doğum ağırlığı $944,7 \pm 59,9$ gram olan yenidoğanlarda tesbit edilen eliminasyon yarılanma ömrü 30,5 saat iken, doğumdan 0 ile 3 gün sonra, çok düşük doğum ağırlığına sahip yenidoğanlarda (ortalama doğum ağırlığı 1310 ± 490 gram) eliminasyon yarılanma ömrü 43 saat olarak bulunmuştur. Doğumdan 5 gün sonra, çok düşük doğum ağırlığına sahip yenidoğanlarda (ortalama doğum ağırlığı 1310 ± 490 gram) tespit edilen eliminasyon yarılanma ömrü 26 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Farmakokinetik / farmakodinamik ilişkiler:

İbuprofen prematüre yenidoğanlarda plazma prostaglandin ve metabolitlerinin özellikle, PGE2 ve 6-keto-PGF-1-alfa konsantrasyonlarını anlamlı olarak azaltmaktadır. Düşük düzeyler, 3 doz ibuprofen alan yenidoğanlarda 72 saatte kadar korunmuştur, bunun yanında sadece tek doz ibuprofen uygulamasından 72 saat sonra yeniden yükselmeler gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Kısa Ürün Bilgisi'nin diğer bölümlerinde verilenlerden başka bir klinik güvenilirlik verisi mevcut değildir. İbuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin juvenil hayvanlarda yürütülen akut toksisite çalışmaları dışında başka bir çalışma bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su (çözücü madde)

% 10'luk Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

% 10'luk Hidroklorik asit (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

PADUCAS bölüm 6.6'da belirtilen tıbbi ürünler dışında bir ilaç ile karıştırılmamalıdır. PADUCAS belirli antibiyotik veya diüretikler gibi herhangi asidik bir çözelti ile temas ettirilmemelidir. Her bir ürünün uygulaması arasında infüzyon hattının yıkanması gerekmektedir (bkz. bölüm 6.6).

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak, orijinal ambalajında saklayınız.

PADUCAS, %0.9 sodyum klorür ve %5 dekstroz çözeltileri ile seyreltildiğinde 25 C' de 30 dk stabildir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj:

Saydam Tip I cam 5 ml flakonlar, gri bromobütil tıpalı ve beyaz plastik başlıklı alüminyum flip-off kapakla kapatılmıştır.

Sekonder ambalaj:

PADUCAS, 3 flakon içeren ambalajlarda kullanma talimatıyla beraber pazara sunulmaktadır.

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

Tüm parenteral ürünlerde olduğu gibi PADUCAS ampuller de kullanılmadan önce partikül ve ambalaj bütünlüğü açısından görsel olarak incelenmelidir.

Her bir ampul sadece tek kullanımlıktır, kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Klorheksidin PADUCAS çözeltisi ile geçimli olmadığından, ampulün boynunu dezenfekte etmek için kullanılmamalıdır. Bu nedenle ampulün kullanımdan önce asepsisi için %60'lık etanol veya %70'lik izopropil alkol önerilmektedir.

Bir antiseptik ile ampulün boynu dezenfekte edildiğinde, PADUCAS çözeltisi ile herhangi bir etkileşimin önüne geçmek için, ampul tamamen kurumadan açılmamalıdır.

Bebeğe uygulanması gereken hacim vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır ve tercihen seyreltilmeden 15 dakikalık kısa intravenöz infüzyon şeklinde enjekte edilmelidir.

Enjeksiyon hacmi ayarlanırken, sadece %0,9 sodyum klorür veya %5 dekstroz çözeltileri kullanılmalıdır.

Prematüre bebeklere enjekte edilen toplam çözelti hacminde, uygulanan günlük sıvı hacmi dikkate alınmalıdır. Yaşamın ilk günü 80 ml/kg/gün genellikle maksimum hacim olarak değerlendirilmelidir; bu takip eden 1-2 haftada (yaklaşık 20 ml/kg doğum ağırlığı/gün) maksimum 180 ml/kg doğum ağırlığı/gün hacmine kadar giderek artar.

PADUCAS kullanmadan önce ve sonra, herhangi bir asit çözeltisiyle temastan kaçınılmalıdır, infüzyon hattı 1,5 – 2 ml %0,9 sodyum klorür ya da %5 dekstroz çözeltisi ile 15 dakika boyunca yıkanmalıdır.

Ampul açıldıktan sonra, kullanılmayan kısım atılmalıdır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Centurion İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Beşiktaş/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/604

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 30.11.2019

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ