KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
COLDFEN ZERO 200 mg/2 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her tablet;

Etkin maddeler:

İbuprofen	200 mg
Klorfeniramin maleat	2 mg

içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir)	271,87 mg
Gün batımı sarısı (E110)	1,04 mg

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film tablet
Turuncu renkte, oblong, çentiksiz, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
Genel soğuk algınlığı, grip ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonları ile birlikte görülen ateş, baş ağrısı, burun akıntısı, vücut kırıklığı ve ağrılarını içeren semptomların giderilmesinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkin ve 12 yaşın üstündekiler için her 4 veya 6 saatte 1 veya 2 tablet, 24 saatte maksimum 6 tablet kullanılır.

Uygulama şekli:
Ağız yolu ile kullanılır.

Özel popülasyonlara iliskin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü ibuprofen gibi NSAİİ'lerin kullanımı renal fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanabilir. Bu hastalarda doz mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Ağır karaciğer hastalığında istenmeyen sedasyona neden olur. Hepatik yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz.

Geriyatrik popülasyon:
Bu hasta grubunda NSAİİ kullanımıyla ölümcül olabilecek gastrointestinal (Gİ) kanama ve perforasyon gibi istenmeyen etki sıklığı artmaktadır.

Eğer yaşlı hastalarda NSAİİ kullanılması gerekiyor ise mümkün olabilecek en küçük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir.

65 yaş ve üzeri bireylerde doktor kontrolünde kullanılmalıdır. Bu bireyler nörolojik antikolinerjik etkilere daha duyarlıdır. Günlük maksimum doz 12 mg klorfeniramin maleatı aşmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar
Aşağıdaki durumlarda COLDFEN ZERO kullanımı kontrendikedir:

- İbuprofene, klorfeniramine ya da ilacın içindeki yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Daha önce, aspirin veya diğer NSAİİ'lere karşı astım, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalarda
- Aynı zamanda, geçmişlerinde önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunan hastalarda
- Önceden geçirilmiş veya halen aktif ülseratif kolit, crohn hastalığı, rekürran peptik ülser veya gastrointestinal kanama (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama episodu şeklinde tanımlanan) olan hastalarda
- Kanama eğilimi olanlarda
- Şiddetli kalp yetmezliğinde
- Şiddetli karaciğer yetmezliğinde
- Şiddetli böbrek yetmezliğinde (glomeruler filtrasyon < 30 ml/dk)
- Koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası dönemde
- Hamileliğin 3. trimesterinde kontrendikedir.
- Son 14 gün içerisinde monoamin oksidaz inhibitörü (MAOİ) kullandıysa COLDFEN ZERO kullanılmamalıdır.

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.
- COLDFEN ZERO, 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 hastalarda ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, etkili en düşük doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (bölüm 4.2' ye ve aşağıdaki gastrointestinal ve kardiyovasküler risklere bakınız).

COLDFEN ZERO bronşiyal astımı olan, veya önceden bronşiyal astım geçirmiş olan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu gibi hastalarda ibuprofenin bronkospazma neden olduğu bildirilmiştir.

COLDFEN ZERO geçmişlerinde peptik ülserasyon ve başka gastrointestinal hastalık öyküsü bulunan hastalara dikkatli bir şekilde verilmelidir; çünkü bu tablolarda alevlenme olabilir.

Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü NSAİİ'lerin kullanımı renal fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanabilir. Bu hastalarda doz mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

COLDFEN ZERO kalp yetmezliği veya hipertansiyon öyküsüne sahip hastalara dikkatle verilmelidir, çünkü ibuprofen uygulamasıyla ödem olguları bildirilmiştir.

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi COLDFEN ZERO enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler trombotik olaylar:
Birçok Cox-2 selektif ve selektif olmayan NSAİİ'lerle süresi 3 yılı bulan klinik çalışmalar, fatal olabilecek ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artış olabileceğini göstermiştir. Cox-2 selektif veya selektif olmayan tüm NSAİİ'lerin benzer riski olabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan ya da kardiyovasküler hastalık risk faktörü olan hastalar daha yüksek risk altında olabilirler. NSAİİ'lerle tedavi gören hastalarda kardiyovasküler advers olay riskini azaltmak için, mümkün olabilecek en küçük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Önceden herhangi bir kardiyovasküler semptom görülmemiş olsa bile, doktor ve hastalar bu tarz advers olayların ortaya çıkmasına karşın alarmda olmalıdır. Hastalar ciddi kardiyovasküler olayların işaretleri ve/veya semptomları ve bu tarz advers olaylar gerçekleştiğinde izlenecek adımlar hakkında bilgilendirilmelidir.

NSAİİ'lerle beraber aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilintili ciddi kardiyovasküler trombotik olayların riskini hafifleteceğine dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirin ve NSAİİ'nin beraber kullanılması, ciddi gastrointestinal yan etkilerin riskini arttırır.

Koroner arter bypass cerrahisi ardından ilk 10-14 gün boyunca ağrı tedavisinde Cox-2 selektif NSAİİ'nin kullanıldığı iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard enfarktüsü ve inme görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir.

Hipertansiyon:
COLDFEN ZERO dahil NSAİİ'ler hipertansiyon hastalığının başlamasına ya da önceden bulunan hipertansiyon hastalığının kötüleşmesine yol açabilir. Her iki şekilde de kardiyovasküler olayların görülme sıklığının artmasına yol açabilirler. Tiazid ya da loop diüretikleri alan hastalar NSAİİ kullanırken bu tedavilere cevap verme oranları düşebilir.

COLDFEN ZERO da dahil NSAİİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı yakından takip edilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:
NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiştir. Sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda COLDFEN ZERO dikkatli kullanılmalıdır.

Kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, bilinen iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar sadece dikkatli bir değerlendirmeden sonra ibuprofen ile tedavi edilmelidir. Benzeri bir değerlendirme, kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara) olan hastalarda uzun dönemli bir tedaviyi başlatırken de yapılmalıdır.

Gastrointestinal (Gİ) etkiler, ülserasyon, kanama ve perforasyon riski
COLDFEN ZERO da dahil NSAİİ'ler enflamasyon, kanama, ülserasyon ve mide, ince veya kalın bağırsak perforasyonu gibi fatal olabilecek ciddi gastrointestinal advers etkilere yol açabilirler. Bu advers olaylar NSAİİ tedavisi gören hastalarda herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da herhangi bir semptom vermeksizin ortaya çıkabilir. NSAİİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki görülen beş hastadan sadece birinde semptomlar kendini gösterir. 3-6 ay NSAİİ tedavisi gören hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise %2-4'ünde üst gastrointestinal ülser, kanama ya da perforasyon görülür. Bu oranlar daha uzun kullanım süresi ile devam ederken, tedavi süresince herhangi bir zamanda ciddi bir gastrointestinal advers etki görülme olasılığı artar. Ancak kısa süreli tedavi de risksiz değildir.

Önceden ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanaması olan hastalarda NSAİİ'ler çok dikkatli yazılmalıdır. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanaması olan NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama görülme riski, bu risk faktörlerinden hiçbiri olmayan hastalara göre 10 kattan daha fazladır. NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama riskini arttıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, NSAİİ tedavi süresinin uzun olması, sigara, alkol kullanımı, ileri yaş, genel sağlık durumunun zayıf olmasıdır. Ani fatal gastrointestinal olaylar en çok yaşlı veya güçten düşmüş hastalarda görüldüğünden, bu hasta popülasyonuna tedavi süresince özellikle dikkat edilmelidir.

NSAİİ tedavisi gören hastalarda olası bir gastrointestinal advers etki riskini minimize etmek için, en küçük etkin doz mümkün olabilecek en kısa süre boyunca kullanılmalıdır. Hasta ve doktorlar NSAİİ tedavisi boyunca gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları bakımından dikkatli olmalıdır ve herhangi bir gastrointestinal advers etki şüphesi durumunda derhal ilave değerlendirme ve tedavi başlatılmalıdır. Hatta ciddi bir gastrointestinal advers etki olasılığı ortadan kalkana kadar NSAİİ tedavisi sonlandırılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda NSAİİ tedavisi dışında başka alternatif tedaviler uygulanmalıdır.

Gastrointestinal kanama riski, ülserasyon ya da perforasyon riski, ülser öyküsüne sahip hastalarda (özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ise) ve yaşlılarda, artan ibuprofen dozlarıyla birlikte daha yüksektir. Bu hastalarda tedaviye mümkün olan en düşük doz ile başlanmalıdır. Bu hastalarda ve düşük doz kombine aspirin, veya gastrointestinal riski arttırması olası diğer ilaçların eş zamanlı kullanılması gereken hastalarda koruyucu ajanlar (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri gibi) ile kombine tedavi üzerinde düşünülmelidir.

Gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar, özellikle de yaşlı 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.

Böbrekler üzerindeki etkiler
Önemli ölçüde dehidratasyonu olan hastalarda ibuprofen tedavisi başlatılırken dikkatli olunmalıdır.

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, uzun dönemli ibuprofen uygulaması renal papiller nekroz ve başka patolojik renal değişiklikler ile sonuçlanmıştır. Renal toksisite ayrıca renal prostaglandinlerin renal perfüzyonunun sürdürülmesini destekleyici bir rolü bulunduğu hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ uygulaması prostaglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya, ve ikincil olarak böbrek yetmezliğini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böyle bir reaksiyon riski en yüksek olanlar, böbrek fonksiyonları bozuk olanlar, kalp yetmezliği ve karaciğer bozukluğu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmesini sağlar.

İleri böbrek yetmezliği
Kontrollü klinik çalışmalarda COLDFEN ZERO'nun ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Dolayısıyla ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda COLDFEN ZERO kullanımı önerilmez. Eğer COLDFEN ZERO tedavisine başlanmalıysa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından takibi önerilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar
Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, COLDFEN ZERO'ya karşı daha önceden maruz kaldığı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. COLDFEN ZERO aspirin triyadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak nazal polipi olan veya olmayan, rinit geçiren astım hastalarında veya aspirin veya diğer NSAİİ alımı sonrasında potansiyel olarak ölümcül, ciddi bronkospazm sergileyen hastalarda gelişir.

Oküler etkiler
Çalışmalarda, ibuprofen uygulamasına dayandırılabilecek oküler değişiklikler gösterilmemiştir. Nadir olgularda, papillit, retrobulbar optik nörit ve papilödem gibi istenmeyen öküler 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.

Hepatik etkiler
COLDFEN ZERO da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde üst sınıra kadar yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'ler ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST aktivitelerinde ciddi artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliğine işaret eden belirti ve/veya semptomlar gösteren veya karaciğer test değerleri anormal olan bir hasta, COLDFEN ZERO tedavisi sırasında daha şiddetli bir karaciğer

reaksiyonun gelişmesine karşı değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığına işaret eden klinik belirti ve semptomların gelişmesi veya sistemik belirtilerin (örneğin, eozinofili, döküntü, vb.) meydana gelmesi halinde, COLDFEN ZERO tedavisi kesilmelidir.

Hematolojik etkiler
COLDFEN ZERO dahil olmak üzere, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi gözlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya aşikar Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış etkilerdir. COLDFEN ZERO dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ alan hastalarda, herhangi bir anemi belirti veya bulgusu gözlenirse hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

NSAİİ'lerin trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve bazı hastalarda kanama zamanını uzattığı gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, trombosit fonksiyonları üzerindeki etkileri kantitatif olarak daha az, kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Pıhtılaşma bozuklukları olan veya anti-koagülan alan hastalarda olduğu gibi, trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz şekilde etkilenen ve COLDFEN ZERO alan hastalar, dikkatlice takip edilmelidir.

Önceden mevcut astım
Astımı olan hastalarda, aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür aspirine duyarlı hastalarda, aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar arasında, bronkospazm dahil, çapraz reaksiyon bildirilmiş olduğundan, bu hastalarda COLDFEN ZERO uygulanmamalı ve önceden beri astımı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Aseptik menenjit
İbuprofen tedavisindeki hastalarda nadiren aseptik menenjit gözlenmiştir. Sistemik lupus eritematosus ve ilişkin bağ dokusu hastalıklarında daha büyük bir olasılıkla oluşmasına rağmen altta yatan kronik hastalığı olmayanlarda da aseptik menenjit bildirilmiştir.

Deri reaksiyonları
Çok ender durumlarda NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak, eksfolyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere, bazıları ölümcül olan ağır deri reaksiyonları bildirilmiştir. Hastalarda bu tür reaksiyon riskinin, tedavinin erken dönemlerinde en yüksek olduğu görünmektedir. Olguların büyük bir çoğunluğunda reaksiyonun ortaya çıkışı, tedavinin ilk ayı içinde olmuştur. Deri döküntüleri, mukozal lezyonlar ya da diğer aşırı duyarlılık bulguları belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir.

Ayrıca;

- Aritmiler
- Ciddi hipertansiyon
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Epilepsi
- Prostat hipertrofisi
- Karaciğer yetmezliği
- Glokom
- Bronşit, bronşiektazi, astım
- Aşırı aktif tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Çocuklar ve yaşlılar nörolojik antikolinerjik yan etkilere ve paradoksal eksitasyona daha duyarlıdır (enerji artışı, huzursuzluk, sinirlilik gibi).

İçeriğinde bulunan laktoz nedeniyle nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

İçeriğinde bulunan gün batımı sarısı (E110) nedeniyle alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bazı hastalarda etkileşimler bildirildiği için, aşağıdaki ilaçların herhangi birisiyle tedavi edilmekte olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. COLDFEN ZERO ile aşağıdaki ajanların kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Aşağıdaki ajanlar ile kullanılması durumunda doz ayarlaması gerekebilir.

İbuprofen:

COLDFEN ZERO ile aşağıdaki ajanların kombinasyonundan kaçınılmalıdır:

Antikoagülanlar (dikumarol grup, varfarin): Deneysel çalışmalar, ibuprofenin, varfarinin kanama süresine olan etkilerini güçlendirdiğini göstermektedir. NSAİİ' ler ve dikumarol grubu aynı enzim yani CYP 2C9 ile metabolize olmaktadır. NSAİİ' ler varfarin gibi antikoagülanların etkisini artırabilir.

Tiklopidin: NSAİİ'ler, trombosit fonksiyonunun inhibisyonundan dolayı tiklopidin ile kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

Metotreksat: Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda metotreksat ile yapılan düşük dozlu tedavi ile ilişkili olarak NSAİİ'ler ve metotreksat arasındaki potansiyel etkileşim riski göz önüne alınmalıdır. Kombinasyon tedavinin uygulanması halinde böbrek fonksiyonu izlenmelidir. Metotreksatın plazma seviyelerindeki artışın sonucu olarak toksisite meydana gelebileceği için, 24 saat içinde hem NSAİİ hem de metotreksat verilmesi halinde dikkatli olunmalıdır.

Aspirin (Asetilsalisilik asit): NSAİİ içeren başka ürünlerde olduğu gibi, artan advers etki potansiyeli nedeniyle, birlikte verilmemesi gerekmektedir**.** Deneysel veriler eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz aspirinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini engelleyebildiğini göstermektedir. Ancak bu verilerdeki kısıtlamalar ve *ex vivo* verilerin klinik durumları değerlendirmedeki belirsizlikleri, düzenli ibuprofen kullanımı konusunda kesin sonuçlara varılamayacağını göstermektedir ve ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Kardiyak glikozidler (örn: digoksin): NSAİİ'ler kalp yetmezliğini alevlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazmada kardiyak glikozid düzeylerini arttırabilirler.

Mifepriston: Asetilsalisilik asit dahil NSAİİ'lerin antiprostaglandin özelliklerinden dolayı teorik olarak tıbbi ürünün etkililiğinde azalma meydana gelebilir. Sınırlı miktardaki kanıt, prostaglandin ile aynı gün uygulanan NSAİİ' lerin, mifepriston veya prostaglandinin servikal olgunlaşmaya olan etkilerini olumsuz şekilde etkilemediğini ve gebeliğin tıbben sonlandırılmasının klinik etkililiğini azaltmadığını göstermektedir.

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

Zidovudin: NSAİİ'ler zidovudin ile beraber verildiğinde hematolojik toksisite riskinde artış olabilir. Eş zamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hematoma ve hemartroz riskinde artış bildirilmiştir.

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

Diğer analjezikler: İki veya daha fazla NSAİİ'nin beraber kullanımı önlenmelidir

<u>İbuprofenin aşağıdaki ajanlar ile kullanılması durumunda doz ayarlaması gerekebilir</u>:
Anti-hipertansifler (ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta-blokerler, diüretikler ve pulmoner hipertansiyonda kullanılan ilaçlar (endotelin reseptör antagonistleri, bosentan)) : NSAİİ'ler, antihipertansif etkiyi azaltabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Seçici COX-2 inhibitörleri dâhil 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 dikkatli uygulanmalıdır. Kombinasyon tedavisi başladıktan sonra ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla hastalar yeterli şekilde hidrate edilmeli ve böbrek fonksiyonu kontrol edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

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

Aminoglikozitler: NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir (özellikle preterm bebeklerde).

Lityum: İbuprofen, lityum serum seviyelerinin azalması sonucunda lityumun renal klerensini düşürmektedir. Serum lityum seviyeleri sık şekilde kontrol edilmedikçe ve lityum dozunda olası bir azaltma yapılmadıkça bu kombinasyonun uygulanmasından kaçınılmalıdır. NSAİİ'ler, lityum eliminasyonunu azaltabilirler.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri, SSRI (örn: paroksetin, fluoksetin, sertralin): 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 alımının azalması ile ilişkilendirilebilir (bkz. bölüm 4.4).

Siklosporin: Prostasiklinin böbrekteki azalan sentezinden dolayı, NSAİİ' ler ve siklosporinin eşzamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın şekilde izlenmelidir.

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

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.

Kortikosteroidler: NSAİİ'ler ile gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış.

Antitrombositik ajanlar (örn. klopidogrel): NSAİİ'ler ile gastrointestinal kanama riskinde artış görülebilir.

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

Bitkisel ekstreler: Ginkgo biloba, NSAİİ kullanımına bağlı kanama riskini potansiyelize edebilir.

Kinolon türevi antibiyotikler: Deney hayvanlarından elde edilen veriler, NSAİİ'lerin, kinolon antibiyotikleriyle ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğine işaret etmektedir. NSAİİ ve kinolonları birlikte alan hastalarda konvülsiyon gelişme riski artabilir. Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

Klorfeniramin maleat:
Alkol ve klasik antihistaminikler (sedatif etkili) birlikte kullanıldığında sedatif etki artar. Sedatif etkileşmeler sedasyon yapmayan antihistaminiklerle daha sınırlı olarak görülür. Topikal uygulanan antihistaminikler (inhalasyonla uygulananlar dahil) bu tür etkileşme göstermezler.

Fenitoin içeren epilepsi ilaçlarıyla, anksiyete tedavisinde veya uyku düzenleyici ilaçlarla dikkatli kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyon üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C dir (3. trimesterde D'dir).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Gebe kalmayı düşünen kadınlarda veya gebeliğinin birinci veya ikinci trimesterinde olan kadınlarda ibuprofen kullanılması durumunda, uygulanacak dozun mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması gerekmektedir.

Gebe kadınlarda klorfeniramin kullanımı konusunda yeterli veri yoktur, insanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. Üçüncü trimester dönemindeki kullanım yenidoğanlarda veya prematüre

doğanlarda reaksiyona sebep olabilir. Bu yüzden doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
Prostoglandin 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 COLDFEN ZERO verilmemelidir. COLDFEN ZERO, 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, COLDFEN ZERO gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi
Sınırlı sayıdaki klinik çalışmadan elde edilen verilere dayanılarak, tüm NSAİİ olduğu gibi ibuprofen de çok az miktarda anne sütüne geçer. Klorfeniramin maleat anne sütüne önemli miktarda geçer. Klorfeniramin maleat ve diğer antihistaminikler laktasyonu inhibe edebilir.

Bu nedenle eğer mümkünse emzirme döneminde COLDFEN ZERO kullanılmaması önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite
İbuprofen kullanımı fertiliteyi olumsuz yönde etkileyebilir, bu nedenle gebe kalmayı düşünen kadınların kullanması önerilmez. Gebe kalma zorluğu yaşayan veya kısırlık incelemesinden geçen kadınlarda ibuprofen alımının durdurulması düşünülmelidir.

Klorfeniramin sıçan ve tavşanlarda mg/m^2 bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 20-25 katı kullanıldığında fertiliteyi etkilememiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
COLDFEN ZERO, sersemlik, rehavet, 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın olmayan: 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:
Seyrek: Lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi ve kan diskrazileri

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Seyrek: Anaflaktik reaksiyon
Bilinmiyor: Allerjik reaksiyon ve anjiyoödem

Sinir sistemi hastalıkları:
Çok yaygın: Sedasyon ve somnolans
Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, dikkat dağınıklığı ve anormal koordinasyon
Yaygın olmayan: Parestezi
Seyrek: Optik nevrit
Çok seyrek: Nöbet
Bilinmiyor: Tremor

Göz hastalıkları:
Yaygın: Bulanık görme
Yaygın olmayan: Görme bozukluğu
Seyrek: Toksik optik nöropati

Kulak ve iç kulak hastalıkları:
Yaygın olmayan: Duyma bozukluğu
Seyrek: Tinnitus, vertigo

Kardiyak hastalıkları:
Çok seyrek: Arteriyel trombotik olaylar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:
Yaygın olmayan: Astım, bronkospazm, dispne
Bilinmiyor: Bronş sekresyonunda koyulaşma

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Dispepsi, diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı, flatulans, konstipasyon, melana, hematemez, gastrointestinal hemoraji
Yaygın olmayan: Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon
Seyrek: Ağız kuruluğu

Çok seyrek: Pankreatit
Bilinmiyor: Kolit ve Crohn hastalığı

Hepato-bilier hastalıklar:
Yaygın olmayan: Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu
Seyrek: Hepatik hasar
Çok seyrek: Hepatik yetmezlik

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın: Deri döküntüsü
Yaygın olmayan: Ürtiker, kaşıntı, purpura, anjiyoödem, ışığa duyarlılık reaksiyonu
Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu dahil büllöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme
Bilinmiyor: Eksfolyatif dermatit, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Yaygın olmayan: Tubulo-interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik
Seyrek: Üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın: Yorgunluk
Seyrek: Ödem

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları:
Bilinmiyor: Kas seyirmeleri, kas güçsüzlüğü

Nonsteroid antienflamatuar tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler, özellikle yüksek dozlarda (2400 mg/gün) ve uzun süreli tedavide ibuprofen kullanımının, arteryal trombotik olayların (örn. miyokard infarktüsü veya felç gibi, bkz. bölüm 4.4) riskinde küçük bir artışa neden olabileceğini göstermektedir.

En sık olan yan etkiler GI sistemde görülür. Özellikle yaşlı hastalarda gastrointestinal ülserler, perforasyon veya kanama zaman zaman ölümcül olabilmektedir. İbuprofen uygulamasını takiben bulantı, kusma, diyare, hazımsızlık, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin yanı sıra ülseratif stomatit, kolitin şiddetlenmesi ve Crohn hastalığı rapor edilmiştir. Daha az sıklıkla gastrit görülmüştür.

Aseptik menenjitin bildirildiği vakaların çoğunda, altta yatan bazı otoimmün hastalık formları (özellikle sistemik lupus eritematoz ve benzer bağ doku hastalıkları) görülmektedir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları: NSAİİ ile tedaviyi takiben hipersensivite reaksiyonları rapor edilmiştir. Bunlar; spesifik olmayan alerjik reaksiyon ve anafilaksi, astım, kötüleşmiş astım, bronkospazm veya dispneyi içeren solunum yolu reaktivitesi veya döküntü (çeşitli tiplerde), kaşıntı, ürtiker, purpura, anjiyoödem ve daha nadir olarak eksfolyatif ve bülöz dermatozları (Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrozis ve eritema multiforme dahil) içeren deri bozukluklarıdır.

İstisna olarak, varisella ile ilişkili olarak deri ve bağ dokunun ciddi enfeksiyöz komplikasyonlarının meydana geldiği bildirilmiştir.

İbuprofen trombosit agregasyonunda reversibl inhibisyon yaparak kanama süresinin uzamasına neden olabilir.

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
İbuprofen Toksisitesi
80-100 mg/kg üzerindeki dozlarda semptomların ortaya çıkma riski vardır. 200 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda kişiden kişiye oldukça değişken olsa da ciddi semptom riski vardır. 15 aylık bir çocukta 560 mg/kg'lık bir doz ciddi intoksikasyona yol açmıştır. 6 yaşında bir çocukta 3,2 gram hafif- orta derece intoksikasyona yol açmıştır. 1,5 yaşında bir çocukta 2,8-4 gram ve 6 yaşında bir çocukta 6 gram ciddi intoksikasyona, bir erişkinde 8 gram orta derece intoksikasyona ve bir erişkinde 20 gramdan fazla bir doz çok ciddi intoksikasyona yol açmıştır. 16 yaşındaki bir gençte uygulanan 8 gram böbreği etkilemiştir ve bir gence alkolle birlikte verilen 12 gram akut tübüler nekroz ile sonuçlanmıştır.

Semptomlar
Ön planda görülen semptomlar bulantı, karın ağrıları ve kusma (kanlı olabilir) gibi gastrointestinal sistem semptomları ve baş ağrısı, kulak çınlaması, konfüzyon ve nistagmustur. Yüksek dozlarda bilinç kaybı, konvülsyonlar (esasen çocuklarda). Bradikardi, kan basıncında düşüş. Hipernatremi, böbrek etkileri, hematüri. Olası karaciğer etkileri. Hipotermi ve erişkin respiratuar distres sendromu nadir olarak bildirilmiştir. Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz oluşabilir.

Tedavi
Gerekli ise mide yıkanır, karbon verilir. Gastrointestinal problemler varsa antiasidler verilir. Hipotansiyon varsa, intravenöz sıvı ve gerekirse inotropik destek. Yeterli diürezi sağlayınız. Asit-baz ve elektrolit bozukluklarını düzeltiniz. Sık veya uzayan konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir. Diğer semptomatik tedavileri uygulayınız.

Klorfeniramin maleat Toksisitesi
Günlük dozun 3-5 katı oral yoldan alınırsa zehirlenmeye yol açar. Çocuklar, antihistaminik ilaçların antikolinerjik toksik etkisine yetişkinlerden daha duyarlıdır. Belirti ve bulgular arasında sedasyon, SSS'de paradoksal eksitasyon, toksik psikoz, konvülsiyonlar, apne, antikolinerjik etkiler, distonik reaksiyonlar, aritmi ve kardiyovasküler kollaps bulunmaktadır. Letal dozu 25-50 mg/kg arasındadır.

Gerekli ise temel ve ileri yaşam desteği verilmelidir. Nabızsız ventrikül fibrilasyonu varsa defibrilasyon uygulanır. Antikolinerjik etki nedeniyle zehirlenme belirti ve bulguları gecikebileceğinden, bulgusu olmayan hastalar en az 6-8 saat izlenmelidir. Hipotansiyon ve aritmiler agresif şekilde tedavi edilmelidir. Ortaya çıkabilecek koma, konvülsiyon, hipertermi ve ventrikül taşikardisi durumları için izlem süresince hazırlıklı olunmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İbuprofen, kombinasyonları

ATC Kodu: M01AE51

Etki mekanizması:
İbuprofen analjezik, anti-inflamatuar ve antipiretik aktiviteye sahip bir propiyonik asit türevidir. İbuprofenin terapötik etkilerinin siklooksijenaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu inhibitör etki, prostaglandin sentezinde belirgin bir düşmeyle sonuçlanmaktadır.

Deneysel veriler eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz aspirinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini engelleyebildiğini göstermektedir. Bir çalışmada, hızlı salımlı aspirin dozundan (81 mg) önceki 8 saat içinde veya dozdan sonraki 30 dakika içinde tek doz 400 mg ibuprofen alındığında asetilsalisik asidin tromboksan oluşumunu azaltıcı ve trombosit agregasyonunu azaltıcı etkisinin azaldığı gözlenmiştir. Ancak bu verilerdeki kısıtlamalar ve ex vivo verilerin klinik durumları değerlendirmedeki belirsizlikleri, düzenli ibuprofen kullanımı konusunda kesin sonuçlara varılamayacağını göstermektedir ve ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir.

Klorfeniramin maleat alkilamin türevi güçlü bir antihistaminiktir. Antikolinerjik aktiviteye de sahiptir. H1 reseptör antagonisti özelliğinden dolayı üst solunum yolları alerjik hastalıklarının burun akıntısı, göz sulanması, hapşırma gibi alerjik bulgularını geçici olarak ortadan kaldırır. İyi terapötik etkili bir antihistaminiktir. Antihistaminikler semptomatik rahatlık verir, rahatlık ilaç alımı devam ettiği sürece devam eder.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
İbuprofen, %80-90 oranında biyoyararlanım ile gastrointestinal kanaldan hızlıca emilir. Uygulamadan sonra bir ila iki saat içerisinde doruk serum konsantrasyonlarına ulaşır. Gıda ile birlikte alındığında, aç karnına alındığı duruma göre doruk serum konsantrasyonları daha düşük olur ve bu düzeye daha yavaş ulaşılır. Gıda, toplam biyoyararlanımı önemli ölçüde etkilemez.

Klorfeniramin maleat ağız yoluyla iyi absorbe olur, etkisi 15-60 dakikada başlar, 3-6 saatte maksimuma erişir.

Dağılım:
İbuprofen, plazma proteine yüksek oranda (%99) bağlanır. Erişkinlerde dağılım hacmi yaklaşık 0.12-0.2 L/kg olmak üzere küçüktür.

Klorfeniramin maleat plazma proteinlerine yaklaşık %70 oranında bağlanır. Santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, vücuda geniş bir dağılım gösterir. Plasentayı aşar ve anne sütüne geçer.

Biyotransformasyon:
İbuprofen karaciğerde iki inaktif metabolite metabolize olur.

Klorfeniramin hızlı bir şekilde ve geniş ölçüde metabolize edilir. Önce gastrointestinal mukozada metabolize olur, ardından karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. N-dealkilasyon ile değişik metabolitleri oluşur.

Eliminasyon:
İbuprofenin böbrekler yoluyla atılımı hızlı ve tamdır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. İbuprofenin atılımı son dozdan sonra 24 saat içinde hemen hemen tamamlanır.

Klorfeniramin maleat 24 saat içinde metabolitler şeklinde böbrek yoluyla atılıma uğrar. Böbreklerden atılım hızı idrar pH'ı ve idrar akımına bağımlılık gösterir; idrar pH'ının arttığı ve üriner akımın azaldığı durumlarda eliminasyon hızı azalır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
İbuprofenin ve klorfeniraminin kinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda bağlanmamış (S)-ibuprofenin arttığı, (S)-ibuprofen için daha yüksek Eğri Altı Alan (EAA) değerlerinin olduğu ve enantiyomerik EAA (S/R) oranlarının arttığı bildirilmiştir.

Diyaliz uygulanan son dönem böbrek hastalığı olan hastalarında, ibuprofenin ortalama serbest fraksiyonu yaklaşık %3 iken sağlıklı gönüllülerde yaklaşık %1 olmuştur. Ağır böbrek yetmezliği ibuprofen metabolitlerinin birikmesine neden olabilir. Bu etkinin anlamı bilinmemektedir. Metabolitler hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:
Orta derecede karaciğer yetmezliğinin eşlik ettiği alkolik karaciğer hastalığı, farmakokinetik parametrelerde önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Rasemik ibuprofen ile tedavi edilen orta dereceli karaciğer yetmezliği olan siroz hastalarında (Child Pugh skoru 6-10), yarılanma ömrünün ortalama 2-kat uzadığı ve enantiyomerik EAA oranının (S/R) sağlıklı gönüllülere göre anlamlı oranda daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum, (R)-ibuprofenin aktif (S)-enantiyomere metabolik çevrilmesinin azaldığını göstermektedir (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Yaşlı hastalarda
Böbrek yetmezliğinin olmadığı durumda, genç ve yaşlı hastalar arasında farmakokinetik profil ve üriner atılımda yalnızca minör, klinik olarak anlamlı olmayan farklar görülmektedir.

Çocuk hastalarda
Bir yaş ve üzerindeki çocuklarda ağırlığa göre ayarlanmış dozun (5 mg/kg ila 10 mg/kg vücut ağırlığı) uygulanmasını takiben sistemik ibuprofen maruziyetinin erişkinlerdekine benzer olduğu görülmektedir. Üç aylık ila 2.5 yaşındaki çocuklarda, 2.5 ila 12 yaşındaki çocuklardakinden daha yüksek dağılım hacmi (L/kg) ve klerens (L/kg/sa) görülmüştür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite (ibuprofen):

Tür	Cinsiyet	Doz aralığı mg/kg	Etkisiz mak. düzey mg/kg	Bariz etkili min. doz mg/kg	Mak. non-letal doz mg/kg	Min. letal doz mg/kg	Non-fetal mak. doz mg/kg
Fare (oral)	E	200-1600	200	400	200	400	800
Fare (ip)	E	100-1600	100	200	100	200	800
Sıçan (oral)	E	400-1600	400	800	800	1600	1600
Sıçan (sc)	E	400-1600	800	1600	800	1600	1600

Kronik toksisite (ibuprofen):

Tek sürekli patolojik bulgu olarak gastrointestinal sistem ülserasyonu gözlendi. Bu bulguya rastlanan en düşük günlük dozlar: Farede: 300 mg/kg; sıçanda: 180 mg/kg; maymunda: 100 mg/kg; köpekte: 8 mg/kg. Gastrointestinal hasar görülmeme düzeyi sıçanda 6 ay süre ile günde 60 mg/kg ve farede 90 gün süre ile günde 75 mg/kg olarak bulundu. Bir çalışmada 2 yılın sonunda sıçanda renal papiller değişiklikler bulundu. Bu bulgular, non-steroidal antienflamatuarlar için tipiktir ve insanlarda anlamlılığı şüphelidir.

Klorfeniramin maleat:

Geçerli değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH 102
Kolloidal silikon dioksit
Kroskarmeloz sodyum
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir)
Magnezyum stearat
PVP K 30
Mısır nisaştası

Kaplama maddesi (Opadry KB Low Viscosity Film Coating System 310A180023 White)
Makrogol (PEG) Polivinil alkol graft kopolimer
Kopovidon (1-vinil-2-pirolidon-vinil asetat kopolimer)
Titanyum dioksit
Kaolin
Sodyum lauril sülfat

Kaplama maddesi (Opadry KB Low Viscosity Film Coating System 310A130010 Orange)
Makrogol (PEG) Polivinil alkol graft kopolimer
Kaolin
Gün batımı sarısı
Titanyum dioksit
Kopovidon (1-vinil-2-pirolidon-vinil asetat kopolimer)
Sodyum lauril sülfat

6.2. Geçimsizlikler
COLDFEN ZERO'nun herhangi bir ilaç ya da madde ile geçimsizliği olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25^{o}C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
24 film kaplı tablet, şeffaf PVC/PVDC/Alüminyum folyo blister ile karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Berat Beran İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.
Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16 Ataşehir/İstanbul
0 216 456 65 70 (Pbx)
0 216 456 65 79 (Faks)
info@berko.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI
2019/139

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 06.03.2019
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ