KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CATOXFEN 100 mg/2 mL IM Enjeksiyonluk Çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM Etkin madde:

Her ampulde, toplam 100 mg ketoprofen bulunur.

Yardımcı maddeler:

Benzil alkol	50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IM kullanım amaçlı steril enjeksiyonluk çözelti içeren 2 mL'lik ampul.
Renksiz berrak, saydam çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yan etkilerin ortaya çıkma riski, semptomların iyileşmesi için gereken en düşük dozun mümkün olan en kısa süreyle uygulanmasıyla en aza indirgenebilir (Bkz. Bölüm 4.4).
Günlük maksimum doz 200 mg'dır.
• Romatoloji kökenli ağrılar: günde 100-200 mg'a karşılık gelecek şekilde 1-2 ampul.
Tedavi süresi, romatoloji kökenli ağrılarda 2-3 gündür (bu sürenin sonunda gerekirse oral veya rektal uygulamaya geçilmelidir).

Uygulama şekli:

Aseptik koşullara azami dikkat gösterilerek, kalçanın üst dış kadranına derin ve yavaş intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır. Enjeksiyon tekrarlandığında, uygulanan taraf her enjeksiyonda değiştirilmelidir. İğnenin ucunun kan damarı içine girmediğinden emin olmak için, enjeksiyon öncesinde aspirasyon yapılmalıdır.

Enjeksiyon sırasında şiddetli ağrı olması halinde, enjeksiyon hemen durdurulmalıdır. Kalça protezi olanlarda, enjeksiyon karşı tarafa uygulanmalıdır.
Hekime danışmadan kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Bu hastalara ketoprofen verilirken başlangıç dozunun düşürülmesi ve etkin olan minimum dozun verilmesi önerilir. Ciddi böbrek yetmezliğinde kontrendikedir. Hastanın ilaca karşı toleransından emin olunduğunda hastaya özel doz ayarlaması düşünülebilir.

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

Geriyatrik popülasyon:
Tedaviye düşük dozla başlanması ve gerekirse dozun hastaya göre ayarlanması önerilir. Hasta gastrointestinal kanama açısından sürekli gözetim altında tutulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Ketoprofen, 15 yaşından küçük ergenlerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar
- Ketoprofene, ilacın içeriğinde bulunan herhangi bir maddeye ya da diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) karşı aşırı duyarlığı olanlar
- Ketoprofen, asetilsalisilik asit (ASA) ve NSAİİ'lara aşırı duyarlılık reaksiyonu (örn. bronkospazm, astım atakları, rinit, anjiyoödem, ürtiker) ve diğer alerjik tipte reaksiyon geliştirdiği bilinen hastalar (bu hastalarda ciddi, nadiren ölümcül anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir; Bkz. Bölüm 4.8)
- Daha önce NSAİİ tedavi kullanımına bağlı olarak gastrointestinal kanama ve perforasyon hikayesi olan hastalar
- Gastrointestinal, serebrovasküler veya diğer bir kanaması olan hastalar
- Peptik ülser/hemoraji hastalığı olan veya hikayesi bulunan kişilerde (kanıtlanmış ülserasyon ve kanamaya ilişkin iki veya daha fazla belirgin epizot)
- Ciddi karaciğer yetmezliği
- Ciddi böbrek yetmezliği
- Ciddi kalp yetmezliği
- Devam eden hemostaz bozukluğu veya antikoagülan tedavisi (intramüsküler uygulama ile ilişkili kontrendikasyon)
- Gebeliğin son üç ayı (Gebelik ve Emzirme bölümlerine bakınız)
- 15 yaş altındaki çocuklar.
- Koroner arteriyel by-pass grefti (CABG) cerrahisinde perioperatif ağrının tedavisinde kontrendikedir.
- Benzil alkol içermesi nedeniyle, prematürelerde veya yenidoğanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Genel
CATOXFEN'in kortikosteroidlerin yerine geçmesi veya kortikosteroid yetersizliğini tedavi

etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin birdenbire kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzatılmış kortikosteroid tedavisi altındaki hastalarda; eğer kortikosteroidlerin kesilmesi kararı alındıysa, tedavinin yavaşça azaltılarak sonlandırılması gerekir.
İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken en kısa süre boyunca minimum etkili doz kullanılarak en düşük düzeye indirilebilir.
Ketoprofenin, siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Yaşlılar:
Yaşlı hastalarda, özellikle ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon olmak üzere, NSAİİ'lere karşı ortaya çıkan advers reaksiyon sıklığında artış söz konusudur (Bkz. Bölüm 4.2). Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, yaşlıların (65 yaş ve üstü) tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

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

Renal etkiler:
NSAİİ'lerin çeşitli formlarda nefrotoksisiteye neden olduğu bildirilmiştir ve bu interstisiyel nefrit, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğine neden olabilir.

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

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

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

Kardiyovasküler, serebrovasküler ve trombotik olaylar:

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

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

Tüm NSAİİ'ler ile olduğu gibi, önceden mevcut kontrol altına alınamayan hipertansiyonu, konjestif kalp yetmezliği, yerleşik iskemik kalp hastalığı, periferik arteriyel hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastaların tedavisinde dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Benzer bir değerlendirme, kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerinin (hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara kullanımı) bulunduğu hastalarda uzun süreli tedaviye başlamadan önce de yapılmalıdır.

Aspirinin birlikte kullanılması durumunda, NSAİİ ile ilişkili ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskinin azalacağına dair tutarlı herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirin ve bir NSAİİ'ın eş zamanlı kullanımı ciddi gastrointestinal olay riskini kesinlikle arttırmaktadır.
Koroner arter by-pass (CABG) cerrahisini takiben ilk 10-14 gün içindeki ağrının tedavisi için selektif bir COX-2 inhibitörü olan NSAİİ ile yapılan, geniş ölçekli, kontrollü iki klinik çalışmada, miyokard enfarktüsü ve inme sıklığının arttığı bulunmuştur.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, istenmeyen kardiyovasküler olay riskini minimize etmek için; en düşük etkili dozun, mümkün olan en kısa süre boyunca kullanılması gerekir.
Hastalar ciddi kardiyovasküler olayların semptom ve/veya bulguları hakkında bilgilendirilmeli; bu semptomlar meydana gelirse alınacak önlemler hastalara öğretilmelidir.

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

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

Gastrointestinal kanama, ülserasyon ve perforasyon:
Gastrointestinal bir bozukluk öyküsü bulunmayan veya öncü bir belirti göstermeyen kişilerde

de, tüm NSAİİ'ler ile tedavinin herhangi bir döneminde, ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama, inflamasyon, ülserasyon veya perforasyon riski bildirilmiştir.
Bazı klinik ve epidemiyolojik kanıtlar ketoprofenin, diğer NSAİİ'lere kıyasla, özellikle daha yüksek dozlarda alındığında gastrointestinal kanama riskiyle ilişkili olabileceğini öne sürmektedir.

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

NSAİİ'ler, gastrointestinal hastalık (örn. ülseratif kolit, Crohn hastalığı) geçmişi olan hastaların durumlarını kötüleştirebileceği için bu hastalara dikkatle verilmelidir.
Özellikle tedavinin ilk evrelerinde, gastrointestinal toksisite hikâyesi olan, özellikle yaşlı hastalar, herhangi bir sıra dışı abdominal semptomu bildirmelidir.

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

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

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

NSAİİ'ler ile ilişkili olarak çok seyrek pankreatit bildirilmiştir.

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

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel advers gastrointestinal olay riskini minimize etmek için, en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa süre boyunca kullanılmalıdır. Hastalar ve hekimler, NSAİİ tedavisi sırasında gastrointestinal ülserasyon ve kanama semptomları ve

bulguları açısından tetikte olmalıdır. Eğer ciddi bir gastrointestinal advers olay şüphesi varsa, derhal ilave değerlendirme yapılmalı ve tedavi başlatılmalıdır. Ciddi bir gastrointestinal advers olay olasılığı ortadan kalkana kadar; NSAİİ kesilmelidir. Yüksek risk bulunan hastalarda, NSAİİ dışındaki alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

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

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

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

Cilt reaksiyonları:
NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak eksfolyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi bazıları ölümcül olabilecek ciddi cilt reaksiyonları çok nadiren bildirilmiştir. Tedavinin başlangıcındaki hastaların bu reaksiyonlara ilişkin yüksek risk grubunda olduğu görülmüştür. Hastalarda bu reaksiyonların ortaya çıkma riskinin tedavinin erken döneminde daha yüksek düzeyde olduğu ve ortaya çıkan reaksiyonun, olguların çoğunda tedavinin ilk ayı içinde başladığı görülmektedir. Ciltte döküntü, mukozal lezyon ve herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonunu görülür görülmez CATOXFEN tedavisine son verilmelidir.

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

Görme bozuklukları:
Bulanık görme gibi görsel rahatsızlıklar ortaya çıkması halinde tedavi durdurulmalıdır.

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

Hastalar için bilgi:
Bir NSAİİ ile tedaviyi başlatmadan önce ve devam eden tedavi süresince, periyodik olarak hastalara aşağıdaki bilgilerin verilmesi gerekir. Hastaların yazılan her reçeteye eşlik eden NSAİİ Kılavuzu'nu okuması teşvik edilmelidir.
1- Diğer NSAİİ'ler gibi, CATOXFEN de miyokard enfarktüsü veya inme gibi ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olabilir ki bunlar hastaneye yatışla ve hatta ölümle neticelenebilir. Her ne kadar ciddi kardiyovasküler olaylar uyarıcı semptomlar olmadan meydana gelebilirse de hastaların göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik, konuşma güçlüğü gibi semptom ve bulgular konusunda tetikte olmaları ve gösterge oluşturan herhangi bir semptom veya bulgu gözlediği anda tıbbi tavsiye aramaları gerekir. Hastalara bu izlemin taşıdığı önemin anlatılması gerekir.

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

3- Diğer NSAİİ'ler gibi, CATOXFEN de ciltte eksfolyatif dermatit, Stevens- Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ciddi yan etkilere neden olabilir; bunlar hastaneye yatış ve hatta ölümle neticelenebilir. Her ne kadar ciddi cilt reaksiyonları uyarı semptomları ve bulguları olmadan meydana gelebilirse de, hastaların ciltte kabartı, döküntü, ateş veya kaşıntı gibi aşırı duyarlılık semptom ve bulgularına karşı tetikte olması; gösterge oluşturan herhangi bir semptom veya bulgu gözlediği anda tıbbi tavsiye istemesi gerekir. Hastalara, herhangi bir tipte cilt döküntüsü gelişirse derhal ilacı kesmeleri ve en kısa sürede hekime başvurmaları tavsiye edilmelidir.

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

5- Hastaların karaciğer toksisitesiyle ilgili uyarıcı semptom ve bulgular (örn. bulantı,

yorgunluk, uyuşukluk, kaşıntı, sarılık, karın sağ üst kadranında hassasiyet ve grip benzeri semptomlar) hakkında bilgilendirilmesi gerekir. Eğer bunlar oluşursa, hastanın tedaviyi derhal kesmesi ve hemen tıbbi tedavi araması gerektiği anlatılmalıdır.

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

7- Hamileliğin son trimesterinde CATOXFEN kontrendikedir. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabilir.

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

Bu tıbbi ürün 50 mg/2 mL benzil alkol içerir. Bebeklerde ve 3 yaşın altındaki çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anafilaktoid tipte reaksiyonlara yol açabilir.

1.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

- Diğer NSAİİ'ler (siklooksijenaz-2 selektifi inhibitörleri dahil) ve yüksek doz salisilatlar: Gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskinde artış
- Antikoagülanlar (heparin ve varfarin) ve trombosit agregasyonu inhibitörleri (örn. tiklopidin, klopidogrel):
  Kanama riskinde artış. Eşzamanlı uygulama kaçınılmaz olduğunda, hasta yakından izlenmelidir.
- Lityum:
  Böbrek yoluyla lityum atılımının azalması nedeniyle, plazma lityum seviyesinde, bazen toksik düzeylere ulaşabilen artış riski. Minimum lityum konsantrasyonu ortalaması %15 oranında artmıştır ve böbrek lityum klerensi yaklaşık %20 oranında azalmıştır. Gerekli görülen durumlarda plazma lityum düzeyleri yakından izlenmeli ve NSAİİ tedavisi sırasında ve sonrasında lityum doz düzeyleri ayarlanmalıdır.
- 15 mg/haftanın üzerinde dozlarda metotreksat:
  Özellikle yüksek dozlarda (> 15 mg/hafta) uygulandığında, muhtemelen proteine bağlı metotreksatın yerini alması ve metotreksatın renal klerensinin azalması ile ilişkili olarak hematolojik metotreksat toksisitesi riskinde artış.
- Zidovudin:
  Hematolojik toksisite NSAİİ'lerin zidovudin ile eş zamanlı kullanımıyla artmaktadır. Eşzamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hemartroz ve hematom riskinde artış görüldüğüne dair kanıt mevcuttur.

- Kortikosteroidler: Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış
- Diüretikler:
  Diüretik etkide azalma. Diüretik alan ve özellikle dehidratasyon olmuş hastalarda, prostaglandin inhibisyonunun neden olduğu renal kan akışındaki azalmaya bağlı sekonder olarak böbrek yetmezliği gelişme riski daha yüksektir. Bu hastalarda, eş zamanlı tedaviye başlamadan rehidratasyon sağlanmalı ve tedaviye başladığında böbrek fonksiyonu izlenmelidir.
- ADE inhibitörleri ve Anjiyotensin II Antagonistleri:
  Antihipertansif etkide azalma. Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda (örneğin, dehidratasyon bulunan hastalar ya da yaşlı hastalar) bir ACE inhibitörü veya Anjiyotensin II antagonistinin siklooksijenazı inhibe eden ajanlarla birlikte uygulanması, olası bir akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonunun daha da kötüleşmesine yol açabilir.
- 15 mg/haftadan düşük dozlarda metotreksat:
  Kombinasyon tedavisinin ilk haftalarında, tam kan sayımı haftalık olarak takip edilmelidir. Böbrek fonksiyonunda herhangi bir değişiklik varsa ya da hastanın yaşlı olması durumunda, daha sık takip yapılmalıdır. NSAİİ'lerin tavşan böbreği kesitlerinde metotreksat birikmesini kompetitif olarak inhibe ettiği rapor edilmiştir.
  Bu bulgu metotreksat toksisitesini arttırabileceğine işaret edebilir. NSAİİ'lerin metotreksat ile birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır.
- Pentoksifilin:
  Kanama riskinde artış söz konusudur. Daha sık klinik takip ve kanama süresinin izlenmesi gereklidir.
- Mifepriston:
  NSAİİ'ler mifepristonun etkisini azaltabileceği için, mifepriston alımını takip eden 8 - 12 gün boyunca NSAİİ kullanılmamalıdır.
- Anti-hipertansif ajanlar (beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler): Anti-hipertansif potens azalması riski (vazodilatör prostaglandinlerin NSAİİ'ler tarafından inhibe edilmesi).
- Probenesid:
  Eşzamanlı probenesid uygulanması ketoprofenin plazma klerensini belirgin ölçüde azaltabilir.
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar): Gastrointestinal kanama riskinde artış
- Kardiyak glikozidler:
  NSAİİ'ler kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, GFR'yi düşürebilir ve plazma glikozid seviyelerinde artışa neden olabilir.
- Kinolon antibiyotikler:
  Hayvan verileri NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikler ile birlikte konvülziyon riskini arttırabileceğini göstermiştir. NSAİİ ile kinolon antibiyotikleri eş zamanlı kullanan hastalarda konvülziyon gelişme riskinde artış gözlenebilir.
- Trombolitikler: Kanama riskinde artış
- Takrolimus:
  NSAİİ'lerin takrolimus ile eş zamanlı olarak, özellikle yaşlı hastalarda kullanımında olası

nefrotoksisite riskinde artış
- Siklosporin
  Nefrotoksisite riskinde artış, özellikle yaşlı hastalarda

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Geriyatrik popülasyon:
Bu popülasyona yönelik etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Bu popülasyona yönelik etkileşim çalışması yapılmamıştır.

1.6. Gebelik ve laktasyon
Gebelik kategorisi
Birinci ve ikinci trimester: C
Üçüncü trimester: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Gebe kalma potansiyeli olan kadınlara reçete edildiğinde, hastaya gebe kalma kararı verirse ya da gebelik şüphesi durumunda ilacın kesilmesi için hekime danışması önerilir. Oral kontrasepsiyon üzerine etkisine ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyoloji çalışmalarından elde edilen veriler, gebeliğin erken dönemlerinde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük, kardiyak malformasyon ve gastroşizis riskinde artış olduğuna işaret etmektedir. Mutlak kardiyovasküler malformasyon riski, %1'den daha küçük bir orandan yaklaşık %1,5 oranına yükselmiştir.
Riskin dozla ve tedavi süresiyle doğru orantılı olarak arttığına inanılmaktadır. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, prostaglandin sentez inhibitörlerinin uygulanmasının pre ve post-implantasyon kaybında ve embriyo-fetal letalitede artışla sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, organojenez döneminde bir prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda, kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların insidansında artış bildirilmiştir. Ancak hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları her zaman insanlardaki yanıtın önceden tahmin edilebilmesini sağlayamaz. Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Mutlaka gerekmedikçe, gebeliğin ilk ya da ikinci trimesterinde ketoprofen kullanımından kaçınılmalıdır. Hamile kalmaya çalışan veya gebeliğin ilk ya da ikinci trimesterinde olan bir kadının, ketoprofen kullanması durumunda, doz düşük ve tedavi süresi de mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde, tüm prostaglandin sentez inhibitörleri, fetusun, annenin ya da yenidoğanın aşağıdaki durumlara maruz kalmasına yol açabilir:

- Fonksiyonel böbrek hasarı:
- Gebeliğin 3. ayından itibaren *in utero* (fetal diürezin başladığı dönem): fetusta, çoğunlukla tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olan oligo-hidroamniyoz, hatta uzun süreli tedavide hidramniyoz
- Doğumda, geç ve uzun süreli maruziyette devamlılık gösterebilen, (geri dönüşlü veya olmayan) böbrek yetmezliği (ciddi gecikmiş hiperpotasemi riski ile birlikte)
- Kardiyopulmoner toksisite riski:

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

- Hem anne hem de bebekte kanama süresinde artış riski (çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen antiagregan etki nedeniyle)
- Doğumun gecikmesine ya da uzamasına neden olan uterus kontraksiyonu inhibisyonu Buna bağlı olarak:
- Gebeliğin 3. ayına kadar: CATOXFEN ancak çok gerekliyse kullanılmalıdır.
- 3. - 6. aylar arasında (fetal diürezin başlamasından 5. ayın sonuna kadar): ancak çok gerekliyse kısa süreli kullanım için reçete edilebilir. Uzun süreli kullanım hiçbir şekilde önerilmez.
- 6. aydan itibaren (5. ayın sonundan itibaren): bir kerelik kullanım da dahil olmak üzere kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). 6. aydan sonra yanlışlıkla kullanım, maruziyetin süresine bağlı olarak fetusun ve/veya yenidoğanın kalp ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesini gerektirir. İzlem süresi ilacın eliminasyon yarı ömrüne göre belirlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Ketoprofenin anne sütüne geçip geçmediğine ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Pek çok ilaç insan sütüne geçtiğinden ve CATOXFEN süt emen bebeklerde ciddi advers etki yapması ihtimali bulunduğundan; ilacın anne için taşıdığı önem dikkate alınarak, emzirmenin sonlandırılmasına veya ilacın kesilmesine karar verilmelidir. Ketoprofenin emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

1.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

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

1.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle de yüksek

dozlarda ve uzun süre kullanılırlarsa) arteryel trombotik olay (miyokard enfarktüsü veya inme) riskinde hafif bir artışa neden olabileceğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

En sık gözlenen yan etkiler gastrointestinal sistemle ilgilidir. Özellikle yaşlı hastalarda, bazen ölümle sonuçlanabilen gastrointestinal perforasyon veya kanama ve peptik ülserler ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

NSAİİ uygulaması sonrasında, bulantı, kusma, ishal, gaz, kabızlık, hazımsızlık, ülseratif stomatit, karın ağrısı, melena, hematemez, ülseratif kolit veya Crohn hastalığında alevlenme (Bkz. Bölüm 4.4) bildirilmiştir. Daha seyrek olarak gastrit gözlenmiştir.

NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. Çok seyrek olarak büllöz reaksiyonlar (Stevens Johnson sendromu veya Lyell sendromu) gözlenmiştir.

Advers reaksiyonların görülme sıklığı şu şekilde tanımlanmaktadır:
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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Hemorajik anemi, lökopeni
Bilinmiyor: Agranülositoz, trombositopeni, kemik iliği yetmezliği, nötropeni, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Quincke ödemi, anafilaktik reaksiyonlar (anafilaktik şok dahil)

Psikiyatrik hastalıklar
Bilinmiyor: Duygu durum değişikliği

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans Seyrek: Parestezi
Bilinmiyor: Konvülziyonlar, tat değişikliği, disguzi, depresyon, konfüzyon, vertigo, malazi, sersemlik, aseptik menenjit

Göz hastalıkları
Seyrek: Bulanık görme gibi göz bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Ödem
Bilinmiyor: Kalp yetmezliği, kalp yetmezliğinde şiddetlenme

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Hipertansiyon, vazodilatasyon, vaskulit (lökositoplastik vaskülit dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Seyrek: Astım krizi, astım
Bilinmiyor: Bronkospazm, (özellikle ASA ve diğer NSAİİ'lere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda) rinit, spesifik olmayan alerjik reaksiyonlar, dispne

Gastroinestinal hastalıklar
Yaygın: Dispepsi, bulantı, karın ağrısı, mide ağrısı, kusma
Yaygın olmayan: İshal, kabızlık, gaz, gastrit
Seyrek: Stomatit, peptik ülser, kolit
Bilinmiyor: Kolitte ve Crohn hastalığında şiddetlenme, gastrointestinal hemoraji ve perforasyon, gastralji, melena, hematemez, pankreatit
Gastrointestinal kanama özellikle yaşlılarda kimi zaman ölümcül olabilir.

Hepato-bilier hastalıklar
Seyrek: Transaminazlarda artış, hepatit, hepatik bozukluklara bağlı olarak serum bilirubin düzeylerinde yükselme
Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyonlarında anormallik, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Döküntü, kızarıklık, kaşıntı
Bilinmiyor: Ürtiker, kronik ürtikerde şiddetlenme, ışığa duyarlılık, alopesi, Stevens-Johnson sendromu ve büllöz döküntüler (TEN, eritem multiforme), purpura, akut generalize ekzantematöz püstülozis

Böbrek ve idrar hastalıkları
Bilinmiyor:
- Sıvı tutulumu, hiperpotasemi (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
- Risk faktörü olan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.4) akut böbrek yetmezliği
- Akut böbrek yetmezliğine neden olabilen organik böbrek hasarı: izole tubulointerstisiyel nefrit, akut tübüler nekroz, nefrotik sendrom, papiller nekroz olguları bildirilmiştir
- Böbrek fonksiyon testlerinde anormallik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın olmayan: Ödem, halsizlik
Bilinmiyor: Kilo artışı, enjeksiyon bölgesinde ağrı ve yanma hissi

<u>Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması</u>
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:

tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

1.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Ketoprofen için doz aşımı vakaları 2.,5 g'a kadar olan dozlarda raporlanmıştır.

Çoğu vakada, gözlemlenen belirtiler benign ve letarji, baş dönmesi, bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı ile sınırlıdır. Baş ağrısı, nadiren diyare, dezoryantasyon, eksitasyon, koma, baş dönmesi, tinnitus, baygınlık, ara sıra konvülziyonlar görülebilir. Hipotansiyon, bronkospazm ve gastrointestinal hemoraji gibi propiyonik asit türevlerinin doz aşımında görülen yan etkiler beklenebilir.

Belirgin zehirlenme durumunda, akut renal yetmezlik ve karaciğer harabiyeti olasıdır.

Tedavi:

Ketoprofen doz aşımına spesifik antidot yoktur.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Propiyonik asit türevi non-steroidal anti-inflamatuvar

ATC kodu: M01A E03

Ketoprofen, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların propiyonik asit alt grubuna ait olan arilkarboksilik asit türevi bir non-steroid antiinflamatuvardır. Prostaglandin sentezini inhibe ederek; merkezi ve periferik analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinliği vardır; trombosit işlevlerini kısa süreli olarak inhibe eder.

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

5.2. Farmakokinetik özellikleri

<u>Emilim</u>:

Terapötik dozların uygulaması sonrasında serum düzeylerinde ardışık yapılan ölçümler, ketoprofenin hızla emildiğini ortaya koymuştur. Plazmadaki en yüksek yoğunluklara, intramüsküler enjeksiyon sonrasında 20-30 dakikada ulaşılır.

<u>Dağılım</u>:

Ketoprofen %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Sinoviyal sıvıda difüze olur ve plasenta bariyerinden ve kan-beyin bariyerinden geçer. Dağılım hacmi yaklaşık 7 litredir.

<u>Biyotransformasyon</u>:

Ketoprofenin biyotransformasyonu iki ana yol ile karakterize edilir; hidroksilasyon (minör yol)

ve glukoronik asit ile konjugasyon; konjugasyon insanlarda ana metabolik yoldur.
Ketoprofenin idrarla değişmemiş ilaç olarak atılımı %1'den azdır. Uygulanan dozun %65-75'i glukuronid metaboliti olarak atılır.

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaşlılar***:***
Yaşlılarda ketoprofenin emilimi değişmez, buna karşılık eliminasyon yarılanma süresi uzar.
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliğinin ciddiyeti ile ilişkili olarak total klerenste azalma gözlenir.
Karaciğer yetmezliği:
Plazma klerensinde ve eliminasyon yarılanma ömründe belirgin bir değişiklik yoktur. Ancak, bağlanmamış fraksiyon yaklaşık olarak iki katıdır.).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Diğer bölümlerde bildirilenler dışında, deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda, kullanım güvenirliği açısından yararlı olabilecek ek bir bulgu saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
L-Arjinin
Benzil alkol
Sitrik asit monohidrat
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmadan uygulanması uygundur.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
30° C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda, 6 adet 2 mL amber renkli Tip I cam ampul.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Ribo Gen İlaç Sağlık Hizmetleri İthalat İhracat Sanayi Ticaret Anonim Şirketi
Oruçreis Mah. Giyimkent 4.Sk. B42 No: 28A
Esenler/İstanbul
Tel: 0212 438 74 89

8. RUHSAT NUMARASI

2025/196

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.06.2025
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ