

## KISA ÜRÜN B LG S

### 1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

COLDFEN 100 mg+15 mg+1 mg/5 ml urup

### 2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Her 5 ml (1 ölçek) urup,

#### Etkin madde:

buprofen	100 mg
Psödoefedrin Hidroklorür	15 mg
Klorfeniramin Maleat	1 mg

içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sukroz	3 g
Sorbitol (%70) (E420)	500 mg
Sodyum bikarbonat	87.5 mg
Sodyum siklamat	59 mg
Sodyum karboksimetil selüloz	3.5 mg
Sodyum hidroksit	11.25 mg
Metil paraben sodyum (E219)	5 mg
Gün batımı sarısı (E110)	0.03 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖT K FORM

urup

Sarı renkte, aromatik kokulu (muz) berrak çözelti

### 4. KL N K ÖZELL KLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

So uk algınlı ı, grip, sinüzit ve di er üst solunum yolu enfeksiyonları ile birlikte görülen ate , burun akıntısı ve nazal konjesyon içeren semptomların giderilmesi.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

##### Pozoloji/uygulama sıklı ı ve süresi:

Ate tedavisi: Antipiretik etkisi yakla ık 6-8 saat kadar devam eder. Daha yüksek dozların kullanılması bu süreyi uzatmaz. Doz miktarları a a ıdaki tabloya göre ayarlanmalıdır.

En fazla 5 gün kullanılmalıdır.

YA	5mg/kg Ate 39.2°C		10mg/kg Ate > 39.2°C	
	mg	Ölçek	mg	Ölçek
6-8 ya	125	1 1/4	250	2 1/2
9-10 ya	150	1 1/2	300	3
11-12 ya	200	2	400	4

12 ya ından büyük çocuklarda ve yeti kinlerde günde 3 – 4 kez 1 – 2 ölçek kullanılır.  
6 ya ın altındaki çocuklarda kullanılmaz.

stenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gerekli olan en dü ük etkin dozun en kısa sürede kullanılması ile en aza indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### **Uygulama ekli:**

A ız yolu ile alınır.

#### **Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/Karaci er yetmezli i:**

Karaci er ve böbrek fonksiyonu bozuk olan ki ilerde kullanılmamalıdır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

6 ya ın altındaki çocuklarda kullanılmaz.

##### **Geriatrik popülasyon:**

60 ya üzerindeki bireylerde ibuprofene ba lı mide kanaması riski artmaktadır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

A a ıdaki durumlarda COLDFEN kullanımını kontrendikedir:

- Etkin maddelere, ilacın di er bile enlerine veya di er adrenerjik ilaçlara kar ı a ırı duyarlılı ı olanlarda
- iddetli hipertansiyon ve ta ikardinin e lik etti i hastalıklar ya da iddetli koroner arter hastalı ı olanlarda
- Monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (COLDFEN kullanımından önceki 14 gün içinde MAO (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil)/RIMA almı ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. Psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.
- Di er semptomimetik ilaçlar (dekonjestanlar, i tah bastırıcı ilaçlar ya da amfetamin benzeri psikostimülanlar) ve beta-blokörlerle birlikte kullanım
- 6 ya altı çocuklarda
- Hamileli in son 3 ayında
- A ır karaci er yetmezli i olanlarda
- Kanama e iliminde artı olanlarda
- Daha önce aspirin veya di er NSA 'ler ile astım, rinit, ürtiker gibi a ırı duyarlılık reaksiyonu geli mi olanlarda
- Önceki bir NSA tedavisine ba lı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunanlarda
- Önceden geçirilmi veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalı ı, rekürren peptik ülser veya gastrointestinal kanaması (iki ya da daha fazla kanıtlanmı , belirgin ülserasyon ya da kanama epizodu ekinde tanımlanan) olanlarda
- Koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası dönemde
- iddetli kalp yetmezli i (NYHA Sınıf IV)
- iddetli böbrek yetmezli i olanlarda
- Hipertiroidizm
- Diabetes mellitus olanlarda
- Feokromositoma
- Glokomu olanlarda
- Prostat hipertrofisi olanlarda

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **buprofen:**

###### **Kardiyovasküler (KV) risk**

- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artı a neden olabilir. Bu risk kullanım süresine ba lı olarak artabilir. KV hastalı ı olan veya KV hastalık risk faktörlerini ta ıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

- COLDFEN koroner arter by-pass cerrahisi öncesi a rı tedavisinde kontrendikedir.

###### **Gastrointestinal (GI) riskler**

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya ba ırsak 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. Ya lı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk ta ımaktadırlar.

stenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, etkili en dü ük doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (bölüm 4.2'ye ve a a ıdaki gastrointestinal ve kardiyovasküler risklere bakınız).

COLDFEN bron iyal astımı olan, veya önceden bron iyal astım geçirmi olan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu gibi hastalarda ibuprofenin bronkospazma neden oldu u bildirilmi tir.

COLDFEN geçmi lerinde peptik ülserasyon ve ba ka gastrointestinal hastalık öyküsü bulunan hastalara dikkatli bir ekilde verilmelidir; çünkü bu tablolarda alevlenme olabilir.

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

COLDFEN kalp yetmezli i veya hipertansiyon öyküsüne sahip hastalara dikkatle verilmelidir, çünkü ibuprofen uygulamasıyla ödem olguları bildirilmi tir.

Di er NSAİİ'lerde oldu u gibi COLDFEN enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

###### **Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler**

Hipertansiyon ve/veya hafif ile orta derecede konjestif kalp yetmezli i hikayesi olan hastaların uygun ekilde izlenmesi ve kendilerine durumlarına ili kin önerilerde bulunulması gereklidir, çünkü NSAİİ tedavisiyle ili kili olarak sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmi tir.

###### Kardiyovasküler etkiler

###### **Kardiyovasküler trombotik olaylar:**

Birçok Cox-2 selektif ve selektif olmayan NSAİİ'lerle süresi 3 yılı bulan klinik çalı malar, fatal olabilecek ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artı olabilece ini göstermi tir. Cox-2 selektif veya selektif olmayan tüm NSAİİ'lerin benzer riski olabilir. Kardiyovasküler hastalı ı 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 görülmemi olsa bile, doktor ve hastalar bu tarz advers olayların ortaya çıkmasına karın alarmında olmalıdır. Hastalar ciddi kardiyovasküler olayların iaretleri ve/veya semptomları ve bu tarz advers olaylar gerçekleştiğinde izlenecek adımlar hakkında bilgilendirilmelidir.

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

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

### **Hipertansiyon:**

COLDFEN dahil NSAİler hipertansiyon hastalarının bağımlılarına ya da önceden bulunan hipertansiyon hastalarının kötüleşmesine yol açabilir. Her iki şekilde de kardiyovasküler olayların görülme sıklığının artmasına yol açabilirler. Tiazid ya da loop diüretikleri alan hastalar NSAİ kullanırken bu tedavilere cevap verme oranları düşebilir.

COLDFEN de dahil NSAİler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. NSAİ tedavisinin bağımlı sırasında ve tedavi süresince kan basıncı yakından takip edilmelidir.

### **Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:**

NSAİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiştir. Sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda COLDFEN 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 de erlendirmeden sonra ibuprofen ile tedavi edilmelidir. Benzeri bir de erlendirme, kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara) olan hastalarda uzun dönemli bir tedaviyi bağımlı ederken de yapılmalıdır.

### **Gastrointestinal (Gİ) etkiler, ülserasyon, kanama ve perforasyon riski**

COLDFEN de dahil NSAİler enflamasyon, kanama, ülserasyon ve mide, ince veya kalın bağımlı ırsak perforasyonu gibi fatal olabilecek ciddi gastrointestinal advers etkilere yol açabilirler. Bu advers olaylar NSAİ tedavisi gören hastalarda herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da herhangi bir semptom vermeksizin ortaya çıkabilir. NSAİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki görülen beş hastadan sadece birinde semptomlar kendini gösterir. 3-6 ay NSAİ 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 NSAİler çok dikkatli reçete edilmelidir. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanaması olan NSAİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama görülme riski, bu risk faktörlerinden hiçbiri olmayan hastalara göre 10 kattan daha fazladır. NSAİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama riskini arttıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, NSAİ tedavi süresinin uzun olması, sigara, alkol kullanımı, ileri yaşı, genel sağlık durumunun zayıf

olmasıdır. Ani fatal gastrointestinal olaylar en çok ya lı veya güçten dü mü hastalarda görüldü ünden, bu hasta popülasyonuna tedavi süresince özellikle dikkat edilmelidir. NSA 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 NSA tedavisi boyunca gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları bakımından dikkatli olmalıdır ve herhangi bir gastrointestinal advers etki üphesi durumunda derhal ilave de erlendirme ve tedavi ba latılmalıdır. Hatta ciddi bir gastrointestinal advers etki olasılı ı ortadan kalkana kadar NSA tedavisi sonlandırılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda NSA tedavisi dı nda ba ka alternatif tedaviler uygulanmalıdır.

Gastrointestinal kanama riski, ülserasyon ya da perforasyon riski, ülser öyküsüne sahip hastalarda (özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmu ise) ve ya lılarda, artan ibuprofen dozlarıyla birlikte daha yüksektir. Bu hastalarda tedaviye mümkün olan en dü ük doz ile ba lanmalıdır. Bu hastalarda ve dü ük doz kombine aspirin, veya gastrointestinal riski arttırması olası di er ilaçların e zamanlı kullanılması gereken hastalarda koruyucu ajanlar (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri gibi) ile kombine tedavi üzerinde dü ünülmelidir.

Gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar, özellikle de ya lı hastalar, tedavinin ba langıç dönemlerinde, ola andı ı herhangi bir abdominal semptomu (özellikle gastrointestinal kanama) bildirmelidir.

ibuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon geli irse tedavi kesilmelidir.

Ya lı hastalarda NSA ilaçlara kar ı artan sıklıkta advers reaksiyon (özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon) mevcuttur.

#### Karaci er üzerindeki etkiler

ibuprofen dahil NSA kullanan hastaların %15'inde, bir veya daha fazla karaci er testinde sınırdan yükselmeler görülebilir. Bu laboratuvar anormallikleri, devam eden tedavi ile ilerleyebilir, de i meden kalabilir veya geçici olabilir. Hastalarda NSA 'lerle yapılan klinik çalı maların yakla ık %1'inde, kayda de er ALT, AST yükselmeleri (normal üst de erlerin yakla ık 3 veya daha fazla katı) rapor edilmi tir. Ek olarak sarılık, fulminant hepatit, karaci er nekrozu, karaci er yetmezli i gibi, bazıları ölümlü sonuçlanan nadir ciddi karaci er reaksiyonları bildirilmi tir. ibuprofen tedavisindeyken, hastada karaci er fonksiyonunun bozuldu una dair belirti ve/veya semptomlar olu mu sa veya karaci er testleri anormalse, daha ciddi karaci er reaksiyonlarının geli imine yönelik de erlendirme yapılmalıdır. E er karaci er hastalı ı geli imi ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar veya sistemik belirtiler (eozinofili, deri döküntüsü vb.) ortaya çıkarsa, ibuprofen tedavisi kesilmelidir.

#### Böbrekler üzerindeki etkiler

Önemli ölçüde dehidratasyonu olan hastalarda ibuprofen tedavisi ba latılırken dikkatli olunmalıdır.

Di er NSA 'ler ile oldu u gibi, uzun dönemli ibuprofen uygulaması renal papiller nekroz ve ba ka patolojik renal de i iklikler ile sonuçlanmı tir. Renal toksisite ayrıca renal prostaglandinlerin renal perfüzyonunun sürdürülmesini destekleyici bir rolü bulundu u hastalarda görülmü tür. Bu hastalarda NSA uygulaması prostaglandin olu umunda doza ba lı bir azalmaya, ve ikincil olarak böbrek yetmezli ini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böyle bir reaksiyon riski en yüksek olanlar, böbrek fonksiyonları bozuk olanlar, kalp yetmezli i ve karaci er bozuklu u olanlar, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlar ve ya lılardır. NSA tedavisinin kesilmesi genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmesini sa lar.

### İleri böbrek yetmezliği

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

### Anafilaktoid reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, COLDFEN'e karşı daha önceden maruz kalmış bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar olabilir. COLDFEN aspirin triyadı olan hastalarda 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 dayandırılabilir oküler değişiklikler gösterilmemiştir. Nadir olgularda, papillit, retrobulbar optik nörit ve papilödem gibi istenmeyen oküler bozukluklar, ibuprofen dahil olmak üzere NSAİİ ilaç kullananlar tarafından bildirilmiştir, ancak nedensel ve etki ilişkisi saptanmamıştır; dolayısıyla ibuprofen tedavisi sırasında görme bozukluğu gelişen hastalara oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

### Hematolojik etkiler

COLDFEN dahil olmak üzere, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi gözlemlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya açık kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış etkilerdir. COLDFEN dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ alan hastalarda, herhangi bir anemi belirtisi 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 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 bildirilmiştir. Bu nedenle, bu hastalarda COLDFEN uygulanmamalı ve önceden bu yana astımı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

### Aseptik menenjit

Ibuprofen tedavisindeki hastalarda nadiren aseptik menenjit gözlenmiştir. Sistemik lupus eritematozus ve ilişkili baskın dokusu hastalıklarında daha büyük bir olasılıkla oluşmasına rağmen alta yatan kronik hastalığı olmayanlarda da aseptik menenjit bildirilmiştir.

### Deri reaksiyonları

Çok ender durumlarda NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkilili olarak, ekzfoliyatif 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 görülmektedir. Olguların büyük bir çoğunluğunda reaksiyonun ortaya çıkması,

tedavinin ilk ayı içinde olmu tur. Deri döküntüleri, mukozal lezyonlar ya da di er a ır ı duyarlılık bulguları belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir.

Ayrıca;

- Aritmiler
- Epilepsi
- Prostat hipertrofisi
- Karaci er yetmezli i
- Glokom
- Bron it, bron ektazi, astım
- Ciddi hipertansiyon
- Kardiyovasküler hastalıklar
- A ır ı aktif tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Çocuklar ve ya lılar nörolojik antikolinerjik yan etkilere ve paradoksal eksitasyona daha duyarlıdır (enerji art ı, huzursuzluk, sinirlilik gibi).

### Monitörizasyon

Ciddi gastrointestinal ülserasyonları ve kanamalar belirti ve bulgu olmaksızın da geli ebildi i için doktorlar gastrointestinal kanama belirti ve semptomlarını izlemelidir. Uzun süreli NSA tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya testleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Klinik belirti ve semptomlar karaci er ve böbrek hastalı ı geli imi ile uyumlu ise, sistemik belirtiler meydana geldiyse (eozinofili, döküntü gibi) veya anormal karaci er de erleri devam ediyor veya daha da kötüle iyorsa COLDFEN kullanımı sonlandırılmalıdır.

### **Psödoefedrin:**

- Aritmisi olanlarda
- Kardiyovasküler hastalı ı olanlarda
- skemik kalp hastalı ı olanlarda
- Diabetes mellitus olanlarda
- Hipertiroidizm olanlarda
- Glokomu olanlarda
- iddetli böbrek yetmezli i olanlarda
- Feokromositoma olanlarda
- Hipertansiyonu olanlarda

Normotansif hastalarda psödoefedrinin görünür hiçbir presör etkisi olmamakla beraber, COLDFEN hafif-orta iddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (*bkz.* Kontrendikasyonlar, Di er tıbbi ürünler ile etkile imler ve di er etkile im ekilleri). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda COLDFEN' in kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.

- Prostat hipertrofisi (hiperplazisi) olanlarda ve mesane fonksiyon bozuklu u olanlarda
- Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizli i olu tu unda kesilmelidir.
- iddetli derecede karaci er yetmezli i olanlarda ve böbrek yetmezli i olanlarda, özellikle birlikte kardiyovasküler bir hastalı ı olanlarda dikkatli olunmalıdır.
- 60 ya üzerindeki hastalarda
- Seyrek olarak psödoefedrin dahil olmak üzere semptomimetik ilaçlarla posterior geri dönü lü ensefalopati (PRES)/ geri dönü lü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) bildirilmi tir. Bildirilen semptomlar ani ba langıçlı iddetli ba a rısı, bulantı, kusma ve

görme bozukluğudur. Olguların çoğu uygun tedavi ile birkaç günde düzelmiştir. PRES/RCVS belirti ve semptomları gelişmesi halinde psödoefedrin hemen kesilmelidir.

- 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

Tanıması konmuş veya üşheli konjenital uzamı QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır.

#### **Klorfeniramin maleat:**

- Epilepsi
- Prostat hipertrofisi
- Glukom
- Bronit, broniektazi, astım
- Hipertansiyonu olanlarda
- Kardiyovasküler hastalığı olanlarda
- Ağırlı aktif tiroid fonksiyon bozukluklarında kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Klinik çalışmaları, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü ya da inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkililebileceğini göstermektedir. Bütünüyle ele alındığında epidemiyolojik çalışmaları, düşük doz ibuprofenin (örn.  $\leq 1200$  mg/gün), miyokard enfarktüsü riskinde artış ile ilişkililebileceğini düşündürmemektedir.

Kontrol altına alınamayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği (NYHA II-III), mevcut iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serobrovasküler hastalığı olan hastalar, sadece dikkatli bir değerlendirme sonrasında ve yüksek dozlardan (2400 mg/gün) kaçınarak ibuprofen ile tedavi edilmelidirler.

Özellikle yüksek dozlarda ibuprofen (2400 mg/gün) kullanımı gerektiğinde, kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri olan (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara) hastalarda uzun süreli bir tedavi başlatılmadan önce de dikkatli değerlendirilmelidir.

Bu ürün her bir ölçekte (5 ml) 3 g sukroz içerir. Bu durum, diabetes mellitus hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Çerisinde bulunan sorbitol (E420) nedeniyle, nadir kalıtsal fruktoz intoleransı problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her 5 ml'sinde yaklaşık 38 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Çerisinde bulunan günbatımı sarısı (E110), alerjik reaksiyonlara sebep olabilir. Alerjik reaksiyonlar seyrek fakat aspirine alerjik olan kişilerde günbatımı sarısı (E110) ile alerjik reaksiyon yaygındır. Aspirine alerjik kişiler COLDFEN kullanmamalıdır.

Çerisinde, gecikmiş alerjik reaksiyona sebep olabilecek metil paraben sodyum (E219) bulunmaktadır.



çeri inde bulunan polioksil 40 hint ya ı nedeniyle, mide bulantısına ve ishale sebep olabilir.

#### **4.5. Di er tıbbi ürünler ile etkile im ve di er etkile im ekilleri**

##### **buprofen:**

COLDFEN ile a ırdaki ajanların kombinasyonundan kaçınılmalıdır:

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

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

Metotreksat: Özellikle böbrek yetmezli i olan hastalarda metotreksat ile yapılan dü ük dozlu tedavi ile ili kili olarak NSA 'ler ve metotreksat arasındaki potansiyel etkile im riski göz önüne alınmalıdır. Kombinasyon tedavisinin uygulanması halinde böbrek fonksiyonu izlenmelidir. Metotreksatın plazma seviyelerindeki art ın sonucu olarak toksisite meydana gelebilece i için, 24 saat içinde hem NSA hem de metotreksat verilmesi halinde dikkatli olunmalıdır.

Aspirin (Asetilsalisilik asit): NSA içeren ba ka ürünlere oldu u gibi, artan advers etki potansiyeli nedeniyle, birlikte verilmemesi gerekmektedir.

Deneysel veriler e zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin dü ük doz asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak inhibe edebilece ini göstermektedir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler bulunmasına ra men, ibuprofenin uzun süreli ve sürekli kullanımının, dü ük doz asetilsalisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabilece i olasılı ı göz ardı edilemez. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

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

Mifepriston: Asetilsalisilik asit dahil NSA 'lerin antiprostaglandin özelliklerinden dolayı teorik olarak tıbbi ürünün etkilili inde azalma meydana gelebilir. Sınırlı miktardaki kanıt, prostaglandin ile aynı gün uygulanan NSA 'lerin, mifepriston veya prostaglandinin servikal olgunla maya olan etkilerini olumsuz ekillde etkilemedi ini ve gebeli in tıbben sonlandırılmasının klinik etkilili ini azaltmadı ını göstermektedir.

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

Zidovudin: NSA 'ler zidovudin ile beraber verildi inde hematolojik toksisite riskinde artı olabilir. E zamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hematoma ve hemartroz riskinde artı bildirilmi tir.

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

Di er analjezikler: ki veya daha fazla NSA 'nin beraber kullanımını önlenmelidir.

buprofenin a ıdaki ajanlar ile kullanılması durumunda doz ayarlaması gerekebilir:

Anti-hipertansifler (ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta-blokerler, diüretikler ve pulmoner hipertansiyonda kullanılan ilaçlar (endotelin reseptör antagonistleri, bosentan)) : NSA 'ler, antihipertansif etkiyi azaltabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Seçici COX-2 inhibitörleri dahil olmak üzere NSA 'ler ile aynı zamanda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II antagonistleri uygulandı ında, böbrek yetmezli i olan hastalarda (örn. dehidrate veya ya lı hastalar) genellikle reversibl olmak üzere akut böbrek yetmezli i için artan bir risk söz konusudur. Bu nedenle, özellikle ya lı hastalar olmak üzere böbrek yetmezli i olan hastalara bu kombinasyon dikkatli uygulanmalıdır. Kombinasyon tedavisi ba ladıktan sonra ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla hastalar yeterli ekilde hidrate edilmeli ve böbrek fonksiyonu kontrol edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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

Lityum: buprofen, lityum serum seviyelerinin azalması sonucunda lityumun renal klerensini dü ürmektedir. Serum lityum seviyeleri sık ekilde kontrol edilmedikçe ve lityum dozunda olası bir azaltma yapılmadıkça bu kombinasyonun uygulanmasından kaçınılmalıdır. NSA 'ler, lityum eliminasyonunu azaltabilirler.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri, SSRI (örn: paroksetin, fluoksetin, sertralin): SSRI' ler ve NSA 'lerin her ikisi de, örne in gastrointestinal kanaldan kaynaklanan, kanama riskinde artı a neden olmaktadır. Bu risk kombinasyon tedavi durumunda artmaktadır. Söz konusu mekanizma muhtemelen, serotoninin trombositlerdeki geri alımının azalması ile ili kilendirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Siklosporin: Prostatiklinin böbrekteki azalan sentezinden dolayı, NSA 'ler ve siklosporinin e zamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden oldu u dü ünülmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın ekilde izlenmelidir.

Kaptopril: Deneysel çalı malar, ibuprofenin, kaptoprilin sodyum atılımına olan etkisine ters yönde etki etti ini göstermektedir.

Kolestiramin: buprofen ile kolestiramini e zamanlı uygulaması, ibuprofen absorpsiyonunu geciktirmekte ve azaltmaktadır (%25 oranında). Bu ilaçlar en az 2 saat arayla alınmalıdır.

Takrolimus: NSA 'ler takrolimus ile beraber verildi inde nefrotoksisite riskinde olası bir artı beklenebilir. Prostatiklinin böbrekteki azalan sentezinden dolayı, NSA 'ler ve takrolimusun e zamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden oldu u dü ünülmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın ekilde izlenmelidir.

Kortikosteroidler: NSA 'ler ile gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artı .

Antitrombotik ajanlar (örn. klopidogrel): NSA 'ler ile gastrointestinal kanama riskinde artı görülebilir.

CYP2C9 inhibitörleri: buprofenin, CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, ibuprofene (CYP2C9 substratı) maruziyeti artırabilir. Vorikonazol ve flukonazol (CYP2C9 inhibitörleri) ile yapılan bir çalı mada, yaklaşık %80-100 oranında artımı bir S(+)-ibuprofen maruziyeti gösterilmiştir. Özellikle yüksek dozdaki ibuprofenin vorikonazol veya flukonazol gibi potent CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması durumunda, ibuprofen dozunun dü ürlmesi dü ünülmelidir.

Bitkisel ekstratler: Ginkgo biloba, NSA kullanımı na ba lı kanama riskini potansiyelize edebilir.

Kinolon türevi antibiyotikler: Deney hayvanlarından elde edilen veriler, NSA 'lerin, kinolon antibiyotikleriyle ili kili konvülsiyon riskini artırabilece ine i aret etmektedir. NSA ve kinolonları birlikte alan hastalarda konvülsiyon geli me riski artabilir. Etkile im çalı maları yalnızca eri kinlerde yapılmı tır.

### **Psödoefedrin:**

COLDFEN, MAOI/RIMA alanlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar, i tah bastırıcı ilaçlar, sempatomimetik ajanlar (dekonjestanlar, i tah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve sempatomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri (furazolidon dahil) ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine neden olabilir (*bkz.* Kontrendikasyonlar). Moklobemid ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine sebebiyet verebilir. Psödoefedrin içermesinden dolayı COLDFEN, bretilyum, betanidin, guanetidin, debrizokin, metildopa ve alfa ve beta adrenerjik blokör ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine çevirir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kardiyak glikozidler disritmi riskine, ergot alkaloidleri ise ergotizm riskine sebep olabilir.

### **Klorfeniramin maleat:**

Alkol ve klasik antihistaminikler (sedatif etkili) birlikte kullanıldı ında sedatif etki artar. Sedatif etkile meler sedasyon yapmayan antihistaminiklerle daha sınırlı olarak görülür. Topikal uygulanan antihistaminikler (inhalasyonla uygulananlar dahil) bu tür etkile me göstermezler.

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

### **Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:**

Özel popülasyonlara ili kin etkile im çalı ması yapılmamı tır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ili kin etkile im çalı ması yapılmamı tır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi ilk iki trimesterde C, 3. trimesterde D'dir.

### **Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlar/Do um kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Gebe kalmayı dü ünen kadınlarda veya gebeli inin birinci veya ikinci trimesterinde olan kadınlarda ibuprofen kullanılması durumunda, uygulanacak dozun mümkün oldu unca dü ük ve tedavi süresinin mümkün oldu unca kısa tutulması gerekmektedir.

Psödoefedrin için yeterli veri mevcut değildir.

Gebe kadınlarda klorfeniramin kullanımı konusunda yeterli veri yoktur, insanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. Üçüncü trimester dönemindeki kullanım yenido anlarda veya prematüre do anlarda reaksiyona sebep olabilir. Bu yüzden doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebeli i ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken döneminde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük ve kardiyak malformasyon, gastro izis riskinde bir artış 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 sonuçlandırılarak 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 verilmemelidir. COLDFEN, gebe kalmaya çalışılan 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 ailesine maruz bırakabilir:

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

Anne ve yenidoğanda gebeliğin sonunda ailesine neden olabilir:

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

Sonuç olarak, COLDFEN gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

### **Laktasyon dönemi**

Mevcut kısıtlı çalışmalarda, ibuprofen süte çok düşük konsantrasyonlarda geçmiştir ve süt emen bebeği olumsuz etkileme olasılığı düşüktür. Yine de, ibuprofenin emziren annelerde kullanılması önerilmemektedir.

Psödoefedrin anne sütüne az miktarda geçer, fakat bunun emzirilen bebeklerdeki etki derecesi bilinmemektedir. Ağız yoluyla tek doz psödoefedrin verilen annenin sütüyle 24 saat içinde bunun % 0.5-0.7'sinin atıldığı tahmin edilmektedir. COLDFEN, emzirilen annenin emziren anneye sağlıklı yararını, emzirilen bebek üzerindeki riskini haklı göstereceğine inanıyorsa dikkatle kullanılmalıdır.

Klorfeniramin maleat anne sütüne önemli miktarda geçer; bu düzeyde ilacın bebek için zararlı etki olduğu bilinmemekle beraber kullanılmaması önerilir. Klorfeniramin maleat ve diğer antihistaminikler laktasyonu inhibe edebilir.

Bu nedenle emzirme döneminde COLDFEN kullanılması önerilmez.

## **Üreme yetene i / Fertilite**

Özellikle psödoefedrinin üreme yetene i üzerindeki etkisi konusunda bilgi bulunmadı ı için hekim tarafından yarar/risk oranı de erlendirilerek kullanılmasına karar verilmelidir.

buprofen kullanımı fertiliteyi olumsuz yönde etkileyebilir, bu nedenle gebe kalmayı dü ünen kadınların kullanması önerilmez. Gebe kalma zorlu u ya ayan veya kısırlık incelemesinden geçen kadınlarda ibuprofen alımının durdurulması dü ünülmelidir.

Klorfeniramin sıçan ve tav anlarda mg/m<sup>2</sup> bazında insanlarda önerilen maksimum dozun 20-25 katı kullanıldı ında fertiliteyi etkilememi tir.

## **4.7. Araç ve makine Kullanımı Üzerindeki Etkileri**

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

## **4.8. stenmeyen etkiler**

Rapor edilen istenmeyen etkiler a a ıdaki sıklık derecesine göre listelenmi tir:

Çok yaygın ( 1/10); yaygın ( 1/100 ila <1/100); 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 ba dokusu hastalı ı gibi otoimmün hastalı ı olan hastalarda) boyun sertli i, ba a rısı, bulantı, kusma, ate , yön duygusunu yitirme gibi semptomlarla birlikte

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni, nötropeni, agranülozitoz, aplastik anemi, ve hemolitik anemi

Bilinmiyor: Kan diskrazileri

### **Ba ı ıklık sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyon, anjiyoödem

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Bilinmiyor: tahsızlık

### **Psikiyatrik hastalıklar:**

Yaygın: Sinirlilik, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Yorgunluk, tela hali, ajitasyon (huzursuzluk)

Seyrek: Halüsinasyon (özellikle çocuklarda), paranoid delüzyon, huzursuzluk, eksitabilite

### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Sersemlik, ba a rısı, ba dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi

Seyrek: Optik nevrit, somnolans

Bilinmiyor: rritabilite, anksiyete

**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 hastalıklar:**

Seyrek: Taşikardi, diğer kardiyak disritmiler

Çok seyrek: Arteriyel trombotik olaylar (günde 2400 mg ibuprofen alımı gibi yüksek dozlarda)

**Vasküler hastalıklar:**

Seyrek: Kan basıncı artışı\*

\*Sistolik kan basıncı artışı gözlenmiştir. Terapötik dozlarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı değildir.

**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, melena, hematemez, gastrointestinal hemoraji

Yaygın olmayan: Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon

Seyrek: Gastrointestinal perforasyon, ağrı 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 derialtı doku hastalıkları:**

Yaygın: Deri döküntüsü

Yaygın olmayan: Ürtiker, kaşıntı, purpura, anjiyoödem, ıstıba duyarlılık reaksiyonu

Seyrek: İritasyonlu veya iritasyonsuz deri döküntüleri, hipersensitivite reaksiyonları, diğer semptomatiklerle çapraz reaksiyon, alerjik dermatit\*

Çok Seyrek: Stevens-Johnson sendromu dahil büllöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme

Bilinmiyor: Eksfoliyatif dermatit, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)

\*Psödoefedrin kullanımı ardından bronkospazm, anjiyoödem gibi sistemik belirtileri olan/olmayan çeyrekli alerjik deri reaksiyonları bildirilmiştir.

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Dizüri, erkek hastalarda üriner retansiyon (önceden mevcut bir prostatik büyüme bu durumu hazırlayıcı bir faktör olabilir), tubulo interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Seyrek: Ödem

Nonsteroid antiinflamatuar tedavisi ile ili kili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezli i bildirilmi tir. Klinik çalı malar ve epidemiyolojik veriler, özellikle yüksek dozlarda (2400 mg/gün) ve uzun süreli tedavide ibuprofen kullanımının, arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard infarktüsü veya felç gibi, Bkz Bölüm 4.4) riskinde küçük bir artı a neden olabilece ini göstermektedir.

En sık olan yan etkiler GI sistemde görülür. Özellikle ya lı hastalarda gastrointestinal ülserler, perforasyon veya kanama zaman zaman ölümcül olabilmektedir. buprofen uygulamasını takiben bulantı, kusma, diyare, hazımsızlık, konstipasyon, dispepsi, abdominal a rı, melena, hematemez, hipertansiyon ve kalp yetmezli inin yanı sıra ülseratif stomatit, kolitin iddetlenmesi ve Crohn hastalı ı rapor edilmi tir. Daha az sıklıkla gastrit görülmü tür.

Aseptik menenjitin bildirildi i vakaların ço unda, altta yatan bazı otoimmün hastalık formları (özellikle sistemik lupus eritematozus ve benzer ba doku hastalıkları) görülmektedir.

Ba ı ıklık sistemi hastalıkları: NSA ile tedaviyi takiben hipersensivite reaksiyonları rapor edilmi tir. Bunlar; spesifik olmayan alerjik reaksiyon ve anafilaksi, astım, kötüle mi astım, bronkospazm veya dispneyi içeren solunum yolu reaktivitesi veya döküntü (çe itli tiplerde), ka ıntı, ürtiker, purpura, anjiyoödem ve daha nadir olarak eksfoliyatif ve büllöz dermatozları (Steven-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme dahil) içeren deri bozukluklarıdır.

stisna olarak, varisella ile ili kili olarak deri ve ba dokunun ciddi enfeksiyöz komplikasyonlarının meydana geldi i bildirilmi tir.

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

Klinik çalı malar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü ya da inme) riskinde küçük bir artı ile ili kili olabilece ini göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

**üpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem ta ımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sa lar. Sa lık mesle i mensuplarının herhangi bir üpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz a ımı ve tedavisi**

##### **buprofen Toksisitesi**

80-100 mg/kg üzerindeki dozlarda semptomların ortaya çıkma riski vardır. 200 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda ki iden ki iye oldukça de i ken olsa da ciddi semptom riski vardır. 15 aylık bir çocukta 560 mg/kg'lık bir doz ciddi intoksikasyona yol açmı tır. 6 ya ında bir çocukta 3,2 gram hafif-orta derece intoksikasyona yol açmı tır. 1,5 ya ında bir çocukta 2,8-4 gram ve 6 ya ında bir çocukta 6 gram ciddi intoksikasyona, bir eri kinde 8 gram orta derece intoksikasyona ve bir eri kinde 20 gramdan fazla bir doz çok ciddi intoksikasyona yol açmı tır. 16 ya ındaki bir gençte uygulanan 8 gram böbre i etkilemi tir ve bir gence alkolle birlikte verilen 12 gram akut tübüler nekroz ile sonuçlanmı tır.

##### **Semptomlar**

Ön planda görülen semptomlar bulantı, karın a rıları ve kusma (kanlı olabilir) gibi gastrointestinal sistem semptomları ve ba a rısı, kulak çınlaması, konfüzyon ve nistagmustur. Yüksek dozlarda bilinç kaybı, konvülsiyonlar (esasen çocuklarda). Bradikardi, kan basıncında dü ü . Hipernatremi, böbrek etkileri, hematüri. Olası karaci er etkileri. Hipotermi ve eri kin respiratuar distres sendromu nadir olarak bildirilmi tir. Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz olu abilir.

##### **Tedavi**

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

##### **Psödoefedrin hidroklorür Toksisitesi**

##### **Semptomlar**

Akut a ırı dozajında, önerilen dozlarında görülen yan etkilere ilaveten titreme, konvülsiyonlar, iritabilite, a ırı huzursuzluk, palpasyonlar, hipertansiyon görülebilir.

##### **Tedavi**

Solunum destekleyici ve koruyucu ve konvülsiyonları kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike oldu u taktirde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekebilir. stenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için asit diürezisi yapılabilir. Ancak bu prosedürün sa layaca ı terapötik yarar açık de ildir. A ırı dozajda diyalizin de eri bilinmemektedir; ancak 60 mg psödoefedrin +8 mg akrivastin içeren preparatın 4 saatlik hemodiyaliziyle toplam vücut psödoefedrin miktarının %20'si uzakla tırılabilmi tir.

##### **Klorfeniramin maleat Toksisitesi**

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

Gerekli ise temel ve ileri ya am deste i verilmelidir. Nabızsız ventrikül fibrilasyonu varsa defibrilasyon uygulanır. Antikolinergik etki nedeniyle zehirlenme belirti ve bulguları gecikebilece inden, bulgusu olmayan hastalar en az 6-8 saat izlenmelidir. Hipotansiyon ve



aritmiler agresif şekilde tedavî edilmelidir. Ortaya çıkabilecek koma, konvülsiyon, hipertermi ve ventrikül ta ikardisi durumları için izlem süresince hazırlıklı olunmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Öksürük ve So uk A lı n l ı Preparatları

ATC Kodu: R05X

buprofen analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik aktiviteye sahip bir propiyonik asit türevidir. buprofenin terapötik etkilerinin siklo-oksijenaz izo enzimleri (COX-1 ve COX-2) üzerindeki non-selektif inhibitör etkisinin bir sonucu oldu u dü ünülmektedir. buprofen, bu inhibitör etkiye ba lı olarak, prostaglandin sentezinde belirgin bir dü me olu turur.

DeneySEL veriler e zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin dü ük doz asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak inhibe edebilece ini göstermektedir. Bazı farmakodinamik çalı malarda, hızlı salımlı aspirin dozundan (81 mg) önceki 8 saat içinde veya dozdan sonraki 30 dakika içinde tek doz 400 mg ibuprofen alındı nda asetilsalisilik asidin tromboksan veya trombosit agregasyonunun olu umunda etkisinin azaldı ı gözlenmi tir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler bulunmasına ra men, ibuprofenin uzun süreli ve sürekli kullanımının, dü ük doz asetilsalisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabilece i olası l ı göz ardı edilemez. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Psödoefedrin, direkt veya indirekt sempatomimetik aktiviteye sahiptir ve etkili bir üst solunum yolları dekonjestandır. Psödoefedrin, sistolik kan basıncının yükseltilmesinde ve ta ikardi yaratılmasında efedrinde önemli oranda daha az etkilidir ve merkezi sinir sisteminin uyarılmasında da etkisi daha dü üktür. Psödoefedrin, 4 saat süren dekonjestan etkisine 30 dakika içinde ula ır. 60 mg psödoefedrinin, so uk alı n l ı ve rinitli hastalarda ve normal ki ilerde ve alerjik rinitli hastalarda histamin uygulanmasından sonra nazal hava akımı ile ölçüldü ü e kilde, etkili bir nazal dekonjestan oldu u gösterilmi tir.

Klorfeniramin maleat alkilamin türevi güçlü bir antihistaminiktir. Antikolinergik aktiviteye de sahiptir. H1 reseptör antagonisti özelli inden dolayı üst solunum yolları alerjik hastalıklarının burun akıntısı, göz sulanması, hap ırma gibi alerjik bulgularını geçici olarak ortadan kaldırır. yi terapötik etkili bir antihistaminiktir. Antihistaminikler semptomatik rahatlık verir, rahatlık ila ç alımı devam etti i sürece devam eder.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

##### Emilim

buprofen, %80-90 oranında biyoyararlanım ile gastrointestinal kanaldan hızlıca emilir. Uygulamadan sonra bir ila iki saat içerisinde doruk serum konsantrasyonlarına ula ılır. Gıda ile birlikte alındı nda, aç karnına alındı ı duruma göre doruk serum konsantrasyonları daha dü ük olur ve bu düzeye daha yava ula ılır. Gıda, toplam biyoyararlanımı önemli ölçüde etkilemez.

Psödoefedrin, oral uygulama sonrasında herhangi bir presistemik metabolizma olmadan, gastrointestinal kanaldan hızlıca ve tamamen emilir. Sa lıklı yeti kin gönüllülerde, 60 mg psödoefedrinin verilmesi yakla ık 1.5 saat sonra ( $T_{maks}$ ) yakla ık 180 ng/ml' lik bir doruk plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ) yaratmı tir.

Klorfeniramin maleat a ız yoluyla iyi absorbe olur, etkisi 15-60 dakikada ba lar, 3-6 saatte maksimuma eri ir.

#### Da ılım

buprofen, büyük oranda ba lanır (%99) ve eri kinlerdeki da ılım hacmi yakla ık 0.12-0.2 L/kg olmak üzere küçüktür.

Psödoefedrinin görünen da ılım hacmi ( $V_d/F$ ) yakla ık 2.8 l/kg'dır.

Klorfeniramin maleat plazma proteinlerine yakla ık %70 oranında ba lanır. Santral sinir sistemi de dahil olmak üzere, vücuda geni bir da ılım gösterir. Plasentayı a ar ve anne sütüne geçer.

#### Biyotransformasyon

buprofen, tercihen CYP2C9 olmak üzere sitokrom P450 ile karaci erde 2-hidroksiibuprofen ve 3-karboksiibuprofen olarak iki primer inaktif metabolitine hızlıca metabolize olur. lacın oral yoldan alınmasını takiben, ibuprofenin oral dozunun %90'ından biraz daha az bir miktarı, idrarda oksidatif metabolitler ve bunların gluküronik konjugatları halinde görülür. buprofenin çok az miktarı de i meden idrarda atılır.

Psödoefedrinin plazma yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) yakla ık 5.5 saattir. Erkeklerde psödoefedrin çok az metabolize olur, yakla ık %90'ı de i meden idrarla atılır. Yakla ık %1 i karaci erde metabolize olur, N-demetilasyon ile norpsödoefedrine dönü ür.

Klorfeniramin hızlı bir ekilde ve geni ölçüde metabolize edilir. Önce gastrointestinal mukozada metabolize olur, ardından karaci erde ilk geçi metabolizmasına u rar. N-dealkilasyon ile de i ik metabolitleri olu ur.

#### Eliminasyon

buprofenin böbrekler yoluyla atılımı hızlı ve tamdır. Eliminasyon yarılanma ömrü yakla ık 2 saattir. buprofenin atılımı son dozdan sonra 24 saat içinde hemen hemen tamamlanır.

Psödoefedrin ve metaboliti idrar ile atılır; dozun % 55 ile % 90' ı herhangi bir de i ikli e u ramadan atılır. Psödoefedrinin görünen total vücut klerensi ( $Cl/F$ ) 7.5 ml/dak/kg'dır. Sabit eliminasyon hızı yakla ık  $0.13 \text{ sa}^{-1}$ ' dir, drar asitlendi inde psödoefedrinin idrar ile dı arı atılma hızı artar. Bunun tersine, idrar pH'ı arttıkça, idrar ile dı arı atılma hızı azalır. Böbrek yetmezli i psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır. Zayıf bir temelde, böbrekten atılım düzeyi idrarın pH'ına ba lıdır. Dü ük idrar pH'ında, tübüler geri emilim minimaldir ve idrar akı hızı ilacın klerensini etkilemez. Yüksek pH'da (>7.0), psödoefedrin yaygın ekilde renal tübülde geri emilir ve renal klerens idrar akı hızına ba lıdır.

Klorfeniramin maleat 24 saat içinde metabolitler ekinde böbrek yoluyla atılıma u rar.

#### Do rusallık/do rusal olmayan durum

buprofen, psödoefedrin ve klorfeniraminin kineti i do rusaldır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Böbrek yetmezli i:

Sa lıklı gönüllüler ile kar ıla tırıldı nda hafif böbrek yetmezli i olan hastalarda ba lanmamı (S)-ibuprofenin arttı ı, (S)-ibuprofen için daha yüksek E ri Altı Alan (EAA) de erlerinin oldu u ve enantiyomerik EAA (S/R) oranlarının arttı ı bildirilmi tir.

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

Psödoefedrin, böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma düzeylerine yol açar. COLDFEN ile böbrek yetmezliğinde yapılmış spesifik çalışmada yoktur. Ancak çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere nazaran psödoefedrin  $C_{maks}$  de eri 1.5 misli artmıştır.  $T_{maks}$  de eri böbrek hastalarında de i memi tir. Yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülere nazaran hafif ve şiddetli böbrek yetmezliğinde sırasıyla 3-12 misli artmıştır.

#### Karaci er yetmezli i:

Orta derecede karaci er yetmezli inin e lik etti i alkolik karaci er hastalığı, farmakokinetik parametrelerde önemli bir de i ikli e neden olmamıştır. Rasemik ibuprofen ile tedavi edilen orta dereceli karaci er yetmezli i olan siroz hastalarında (Child Pugh skoru 6-10), yarılanma ömrünün ortalama 2 kat uzadı ve enantiyomerik EAA oranının (S/R) sağlıklı gönüllülere göre anlamlı oranda daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, (R)-ibuprofenin aktif (S)-enantiyomere metabolik çevrilmesinin azaldığını göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

#### Ya lı hastalarda:

Böbrek yetmezli inin olmadığı durumda, genç ve ya lı hastalar arasında farmakokinetik profil ve üriner atımda yalnızca minör, klinik olarak anlamlı olmayan farklar görülmektedir.

Ya lı hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin uygulanmasını takiben psödoefedrin için görülen  $t_{1/2}$  sağlıklı gönüllülerdekinin 1.4 katı olmuştur. Görülen Cl/F sağlıklı gönüllülerdekinin 0.8 katı olmuştur ve  $V_d/F$  de i memi tir. COLDFEN ile yapılmış spesifik bir çalışmada yoktur.

#### Çocuk hastalarda:

Bir ya ve üzerindeki çocuklarda a ırlı a göre ayarlanmış dozun (5 mg/kg ila 10 mg/kg vücut a ırlı ı) uygulanmasını takiben sistemik ibuprofen maruziyetinin eri kinlerdekine benzer olduğu görülmektedir. Üç aylık ila 2.5 ya ındaki çocuklarda, 2.5 ila 12 ya ındaki çocuklardakinden daha yüksek doz hacmi (L/kg) ve klerens (L/kg/sa) görülmüştür.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

#### ibuprofen:

Akut toksisite:

Tür	Seks	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:

Tek sürekli patolojik bulgu olarak gastrointestinal sistem ülserasyonu gözlemlendi. Bu bulguya rastlanan en düşük günlük dozlar: farede: 300 mg/kg; sıçanda: 180 mg/kg; maymundada: 100 mg/kg;

köpekte: 8 mg/kg, gastrointestinal hasar görülmemeye düzeyi sıçanda 6 ay süre ile günde 60 mg/kg ve farede 90 gün süre ile günde 75 mg/kg olarak bulundu. Bir çalı mada 2 yılın sonunda sıçanda renal papiller de i iklikler bulundu. Bu bulgular, non-steroidal antiinflamatuarlar için tipiktir ve insanlarda anlamlılı ı üphelidir.

#### Psödoefedrin:

*Mutajenite:* Bakteri ve memelilere yapılan *in vivo* ve *in vitro* tahlillerde psödoefedrinin genotoksik olmadığı ı saptanmıştır.

*Karsinojenite:* Psödoefedrinin karsinojenik potansiyeli olup olmadığı ı hakkında yeterli bilgi yoktur.

*Teratojenite:* Psödoefedrin, sıçanlarda 432 mg/kg/gün oral doza veya tav anlarda 200 mg/kg/gün oral doza kadar teratojenik etki göstermemiştir.

#### Klorfeniramin maleat:

Geçerli de ildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Metil paraben sodyum (E219)

Sodyum bikarbonat

Sodyum siklamat

Sodyum karboksimetil selüloz

Sorbitol (%70) (E420)

Sodyum hidroksit

Polioksil 40 hint ya ı

Sukroz

Muz esansı

Gün batımı sarısı (E110)

Deiyonize su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli de ildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altında oda sıcaklı ında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteli i ve içeri i**

COLDFEN, 100 ml pilfer-proof polipropilen kapak ile kapatılmı amber renkli cam i ede (Tip III) pazarlanmaktadır.

Her bir karton kutu; 1 adet i e, 1 adet 5 ml'lik ka ık içermektedir.

### **6.6. Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler**

Kullanılmamı olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeli i” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeli i”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAH B**

GENER CA laç San. ve Tic. A. .  
Maslak-Sarıyer/ STANBUL  
Tel: 0 212 376 65 00  
Faks: 0 212 213 53 24

**8. RUHSAT NUMARASI**

2018/584

**9. LK RUHSAT TAR H / RUHSAT YEN LEME TAR H**

lk ruhsat tarihi: 18.10.2018  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YEN LENME TAR H**