

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SONFEX FORT 800 mg/8 ml İ.V. infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 800 mg ibuprofen içeren 8 ml çözelti içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için çözelti içeren flakon.

Her flakon renksiz, berrak, pH'sı 7.5 – 8.0 olan, steril çözelti içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

SONFEX FORT;

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

Ağrı tedavisinde:

Gereksinime göre, 6 saatte bir 400 mg ile 800 mg arasındaki dozlarda uygulanmalıdır. İnfüzyon

süresi minimum 30 dakika olmalıdır.

Ateş tedavisinde:

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

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

Uygulama şekli:

SONFEX FORT, ancak uygun bir çözelti ile seyreltikten sonra intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. Muhtemel geçimsizlikleri önlemek için SONFEX FORT sadece, % 0.9 sodyum klorür çözeltisi, % 5 Dekstroz çözeltisi veya Ringer Laktat çözeltisi ile seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 6.2. Geçimsizlikler).

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

SONFEX'in her 8 mL'si 200 ml'den az olmayan çözeltide seyreltilmelidir.

İnfüzyon süresi minimum 30 dakika olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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

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

4.3 Kontrendikasyonlar

SONFEX FORT aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- İbuprofen, diğer non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlara veya SONFEX FORT içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Asetil salisilik asit veya diğer NSAİ ilaç kullanımı sonrası astım, ürtiker veya alerjik tip

reaksiyon öyküsü olanlarda (Bu tür hastalarda NSAİ'lere karşı ciddi, nadiren ölümcül olabilen anafilaktik benzeri reaksiyonlar rapor edilmiştir),

- Koroner arter by-pass greft cerrahisinin peri-operatif ağrı tedavisinde,
- Gebeliğin son trimesterinde
- Şiddetli kalp yetmezliği (NYHA Sınıf IV) durumunda,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği durumunda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği durumunda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler risk:

- NSAİ ilaçlar ölümcül olabilecek kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.
- SONFEX FORT koroner arter by-pass greft cerrahisi perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) risk:

- NSAİ ilaçlar kanama, ülserasyon, mide veya barsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI advers etkilere yol açabilir. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilir. Yaşlı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

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

Kontrol altına alınmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği (NYHA II-III), mevcut iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler 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 değerlendirme yapılmalıdır.

Hipertansiyon:

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

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

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

NSAİ ilaç kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. SONFEX FORT sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

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

Önceden ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalara ibuprofen dahil NSAİ ilaçlar önerilirken çok dikkatli olunmalıdır. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan NSAİ ilaç kullanan hastalarda gastrointestinal kanama görülme riski, bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hastalara göre 10 kattan daha fazladır. NSAİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal kanama riskini arttıran diğer faktörler; beraberinde oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, daha uzun süreli NSAİ ilaç tedavisi, sigara içimi, alkol kullanımı, ileri yaş, genel sağlık durumunun zayıf olmasıdır. Ani ölümcül gastrointestinal olaylar

en çok yaşlı veya bakıma ihtiyaç duyan hastalarda görüldüğünden, bu hasta popülasyonunun tedavisinde özellikle dikkatli olunmalıdır.

NSAİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda olası bir gastrointestinal advers olay riskini en aza indirmek için, en düşük etkin doz olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Hastalar ve doktorlar NSAİ ilaç tedavisi boyunca, gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalı ve herhangi bir gastrointestinal advers olay şüphesi durumunda derhal değerlendirme ve tedaviyi başlatmalıdırlar. Ciddi gastrointestinal advers olay olasılığı ortadan kalkana kadar, NSAİ ilaç tedavisinin sonlandırılması da alınacak tedbirler arasındadır. Yüksek riskli hastalarda NSAİ ilaç içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Asetil salisilik asit ve diğer NSAİ ilaçların birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal advers olay riskini artırmaktadır. Gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar, özelliklede yaşlı olan hastalar, tedavinin başlangıç dönemlerinde, olağandışı herhangi bir abdominal semptomu (özellikle gastrointestinal kanama) bildirmelidir.

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

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

Ciddi deri reaksiyonları:

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

Astımlı hastalar:

Astımlı hastalarda asetil salisilik aside duyarlı astım olabilir. Asetil salisilik asit-duyarlı astımı olan hastalarda asetil salisilik asit kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Bu tür asetil salisilik asit-duyarlı hastalarda asetil salisilik asit ve NSAİ ilaçlar arasında bronkospazm dahil çapraz reaksiyonlar rapor edildiğinden, SONFEX FORT asetil salisilik asit duyarlı hastalarda kontrendikedir.

İbuprofenin bu tip hastalarda bronkospazma neden olduğu rapor edildiğinden, bronşiyal astımlı ya

da bronşiyal astım hikayesi olan hastalara ibuprofen uygularken dikkatli olunmalıdır.

Oftalmolojik Etkiler:

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

Karaciğer üzerindeki etkiler:

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

Böbrekler üzerindeki etkiler:

Dehidrate olmuş hastalarda SONFEX FORT ile tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır.

NSAİ ilaçların uzun süre kullanımı papiller nekroz ve diğer böbrek hasarları ile sonuçlanmaktadır. Böbrek toksisitesi, böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostoglandinlerin telafi edici etkinliği olan hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda NSAİ ilaç uygulaması prostoglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya ve ikincil olarak böbrek yetmezliğini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böbrek fonksiyonları bozukluğu, kalp yetmezliği ve karaciğer bozukluğu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlar ve yaşlılarda, bu reaksiyonun gelişme riski daha fazladır.

NSAİ ilaç tedavisinin kesilmesi ile genellikle tedavi öncesi duruma geri dönmektedir.

İleri böbrek yetmezliği:

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

Aseptik Menenjit:

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

Hematolojik Etkiler:

SONFEX FORT kullanım öncesinde seyreltilmelidir. SONFEX FORT'un seyreltilmeden infüze edilmesi hemolize neden olabilir. (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli)

İbuprofen dahil NSAİ ilaç alan hastalarda anemi gelişebilir. Bu durum; sıvı tutulması, gizli veya aşırı gastrointestinal kan kaybı veya eritropoez üzerinde tam tanımlanmamış bir etkiden kaynaklanabilir. İbuprofen dahil NSAİ ilaçlarla uzun süreli tedavideki hastalarda, anemi veya kan kaybı belirtisi veya semptomu varsa, hemoglobin veya hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

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

Enflamasyonun ve ateşin maskelenmesi:

Ateşin ve enflamasyonun düşürülmesinde ibuprofenin farmakolojik aktivitesi, bu belirtilerin non-enfeksiyöz ve ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasındaki tanı koydurucu özelliklerini azaltabilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, daha önce ibuprofen kullanımı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. “Asetil salisilik asit triadı” olan hastalarda SONFEX FORT kontrendikedir. Bu belirti kompleksi tipik olarak, daha önce nazal polipli veya polipsiz rinit geçirmiş astım hastalarında veya asetil salisilik asit veya diğer NSAİ ilaçların alımı sonrası ciddi potansiyel olarak ölümcül bronkospazm gösteren hastalarda oluşabilir. (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar)

Monitörizasyon:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antitrombositler ilaçlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): Gastrointestinal kanama riskini artırır.

Aminoglikozitler: NSAİ ilaçlar aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir.

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

Bitkisel ekstreler: Ginkgo biloba, NSAİ ilaçlarla kullanıldığında kanama riskini artırabilir.

Siklosporin: NSAİ ilaçlarla kullanıldığında böbrekteki prostasiklin sentezinin azalmasına bağlı olarak nefrotoksisite riski artar.

Kardiyak glikozitleri: NSAİ ilaçlar kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltır ve plazma kalp glikozid seviyelerini artırır. Kalp glikozitleri ile tedavi edilen hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Mifepriston: NSAİ ilaçlar mifepristonun etkilerini azaltabileceğinden, mifepriston uygulamasından sonraki 8-12 gün boyunca NSAİ ilaçlar kullanılmamalıdır.

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

COX-2 inhibitörleri ve diğer NSAİ ilaçlar: Potansiyel aditif etkiler nedeniyle, selektif siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil diğer NSAİ ilaçlar ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Asetil salisilik asit: Asetilsalisilik asit ve ibuprofenin birlikte uygulanması, artan advers etki potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir.

Deneysel veriler, eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler bulunmasına rağmen, ibuprofenin uzun süreli ve sürekli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Arasına kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

Beta-blokerler: NSAİ ilaçlar, beta-adrenoseptör bloke edici ilaçların antihipertansif etkilerini azaltır.

Kaptopril: Araştırmalar, ibuprofenin kaptoprilin sodyum atılımı üzerindeki etkisini azalttığını belirtmektedir.

Varfarin ve Antikoagülanlar: Varfarin ve NSAİ ilaçların gastrointestinal kanama üzerine etkileri sinerjiktir. Bu ilaçları beraber kullanan hastalarda gastrointestinal kanama riski, bu ilaçları tek başına kullanan hastalara göre daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler). NSAİ ilaçların varfarin ile birlikte kullanımı ciddi bazen ölümcül kanama ile ilişkilendirilmiştir. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir ancak NSAİ ilaç kullanımının uyardığı gastrointestinal ülserasyon veya varfarinin antikoagülan etkisi ile trombosit fonksiyonunun inhibisyonuna NSAİ ilacın

arttırıcı etkisinin bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir.

Antitrombosit ajanlar (Tiklopidin, klopidogrel): NSAİ ilaçlar, trombosit fonksiyonunun inhibisyonundan dolayı klopidogrel, tiklodipin ile kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

Metotreksat: NSAİ ilaçların tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikmesini yarışmalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, NSAİ ilaçların metotreksat toksisitesini arttırabileceğini göstermektedir. Metotreksat ve NSAİ ilaçlar birlikte kullanıldıklarında dikkatli olunmalıdır.

H₂ Antagonistleri: İnsan gönüllülerde yapılan çalışmalarda, simetidin veya ranitidinin ibuprofen ile birlikte uygulanması ibuprofen serum konsantrasyonları üzerine önemli bir etki oluşturmamıştır.

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

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

Lityum: NSAİ ilaçlar, plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum klerensinde azalmaya neden olurlar. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artar ve lityum böbrek klerensi %20 azalır. Bu etki, NSAİ ilaçların böbrek prostaglandin sentezini inhibe etmeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple, NSAİ ilaçlar ve lityum birlikte kullanıldıklarında hastalar lityum toksisitesi belirtileri için izlenmelidir.

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

Sulfonilüre: NSAİ ilaçlar sulfonilüre grubu ilaçların etkilerini potansiyalize edebilirler. Sulfonilüre tedavisi görmekte olan hastalarda ibuprofen kullanımı ile çok seyrek hipoglisemi rapor edilmiştir.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI, örn: paroksetin, fluoksetin, sertralin): SSRI'leri ve NSAİ ilaçların her ikisi de, örneğin gastrointestinal kanaldan kaynaklanan, kanama riskinde artışa neden olmaktadır. Bu risk kombinasyon tedavi durumunda artmaktadır. Söz konusu mekanizma muhtemelen, serotoninin trombositlerdeki geri alınımının azalması ile ilişkilendirilebilir.

Kolestramin: İbuprofen ile kolestraminin eş zamanlı uygulaması, ibuprofen emilimini geciktirmekte ve azaltmaktadır (%25 oranında). Bu ilaçlar en az 2 saat arayla alınmalıdır.

Takrolimus: NSAİ ilaçlar takrolimus ile beraber verildiğinde nefrotoksisite riskinde olası bir artış beklenebilir. Prostatiklinin böbrekteki azalan sentezinden dolayı, NSAİ ilaçlar ve takrolimusun eş zamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın şekilde izlenmelidir.

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

4.6 Gebelik ve laktasyon Genel tavsiye

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir.

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken döneminde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük ve kardiyak malformasyon gastroşizis riskinde bir 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 sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, organogenez döneminde prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların sıklığında artışlar bildirilmiştir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesin olarak gerekli olmadıkça ibuprofen verilmemelidir. SONFEX FORT, gebe kalmaya çalışan veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde bulunan bir kadına verilirse, doz mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır.

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

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriozus'un erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon).
- Oligohidramniyoz ile birlikte böbrek yetmezliğine ilerleyebilecek böbrek disfonksiyonu

Anne ve yenidoğanda gebeliğin sonunda aşağıdakilere neden olabilir:

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

Sonuç olarak, SONFEX FORT gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Bu ilacın, anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. SONFEX FORT de dahil birçok ilacın anne sütüne geçmesinden dolayı emzirilen bebek için olası ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle, ilacın anne için önemi dikkate alınarak emzirmenin ya da ilacın kesilmesine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SONFEX FORT; sersemleme, rahavet, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Eğer bu istenmeyen etkiler görülürse, hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sınıflandırılır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); Çok Seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan)

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Rinit
	Seyrek	Aseptik menenjit (özellikle sistemik lupus eritematozus ve karma bağ dokusu hastalığı gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda) boyun sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, yön duygusunu yitirme gibi semptomlarla birlikte
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın	Anemi; kanama, hemoglobin düşüşü, hipokalemi, hipoproteinemi, nötropeni, kanda üre artışı, hipernatremi, eozinofili, hipo-albüminemi, LDH artışı, trombositemi, yarada kanama
	Yaygın olmayan	Lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Anafilaktik reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	İnsomnia, anksiyete
	Seyrek	Depresyon, konfüzyonel durum, halüsinasyon
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın	Baş dönmesi
	Yaygın olmayan	Parestezi, somnolans
	Seyrek	Optik nevrit

Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Görme bozukluğu
	Seyrek	Toksik optik nöropati
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Duyuma bozukluğu
	Seyrek	Tinnitus, vertigo
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon, hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Öksürük, bakteriyel pnömoni
	Yaygın olmayan	Astım, bronkospazm, dispne
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	Çok yaygın	Mide bulantısı, kusma, flatulans, diyare
	Yaygın	Dispepsi, konstipasyon, melena, hematemez, gastrointestinal hemoraji
	Yaygın olmayan	Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon
	Çok seyrek	Pankreatit
	Bilinmeyen	Kolit ve Crohn hastalığı
Hapato-biliyer hastalıklar	Yaygın olmayan	Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu
	Seyrek	Hepatik hasar
	Çok seyrek	Hepatik yetmezlik
Deri ve deri-altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker, purpura, anjiyo-ödem, ışığa duyarlı reaksiyon
	Seyrek	Steven-Johnson sendromu dahil büllöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme
Böbrek ve idrar hastalıkları	Yaygın	Üriner retansiyon
	Yaygın olmayan	Tubulo-interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik
Diğer	Yaygın	Abdominal ağrı, periferik ödem, yorgunluk

Klinik çalışmalarda raporlanan en yaygın advers reaksiyonlar, bulantı, gaz, kusma ve baş ağrısıdır.

İbuprofen ile yapılan kontrollü denemelerde advers olaylar nedeniyle ilacın kesilmesinde en yaygın neden kaşıntıdır (<%1).

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü ya da inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Yetişkinlerde oral ibuprofene bağlı doz aşımı sonrası oluşan belirti ve semptomlar; karın ağrısı, bulantı, kusma, uyuşukluk ve sersemliktir. Ciddi zehirlenmelerde Metabolik asidoz oluşabilir. SONFEX FORT ile akut doz aşımının tedavisi için özel bir önlem bulunmamaktadır. İbuprofenin bilinen bir antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda SONFEX FORT'un kesilmesi ve bir sağlık merkezine başvurulması gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-enflamatuvar ve antiromatizmal ürünler (non-steroid)

ATC kodu: M01AE01

Diğer NSAİ ilaçlar gibi ibuprofenin de etki mekanizması tam olarak anlaşılamamışsa da, prostaglandin sentezi inhibisyonu ile ilişkili olabilir. İbuprofen anti-enflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

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

İntravenöz İbuprofenin Farmakokinetik Parametreleri		
	400 mg* İbuprofen	800 mg* İbuprofen
	Ortalama (% CV)	Ortalama (% CV)
Hasta sayısı	12	12
AUC (mcg.saat/mL)	109.3 (26.4)	192.8 (18.5)
Cmax (mcg/mL)	39.2 (15.5)	72.6 (13.2)
KEL (L/saat)	0.32 (17.9)	0.29 (12.8)
T1/2 (saat)	2.22 (20.1)	2.44 (12.9)

AUC = Eğri altında kalan alan **Cmax** = Pik plazma konsantrasyonu **CV** = Varyasyon katsayısı

KEL = Birinci derece eliminasyon hız sabiti

T1/2 = Eliminasyon yarı ömrü

* = 60 dak. İnfüzyon süresi

Emilim:

SONFEX FORT uygulama yeri nedeniyle (intravenöz) direkt kana karışır.

Dağılım:

Birçok NSAİ ilaç gibi ibuprofen; plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (20 mcg/mL'de > %99 bağlanma). Protein bağlanması doyurulabilirdir ve > -20 mcg/mL konsantrasyonlarda bağlanma doğrusal değildir. Oral dozlama verilerine göre, ibuprofen dağılım hacmi yaşa veya ateşe bağlı olarak değişebilmektedir.

Biyotransformasyon:

İbuprofenin yaklaşık %90'ı iki asıl metabolite (metabolit A ve metabolit B) metabolize olur. Bu metabolitlerin anti-enflamatuvar ve analjezik etkileri bulunmaktadır.

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

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Klinik Çalışmalar

Analjezik (Ağrı)

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

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

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

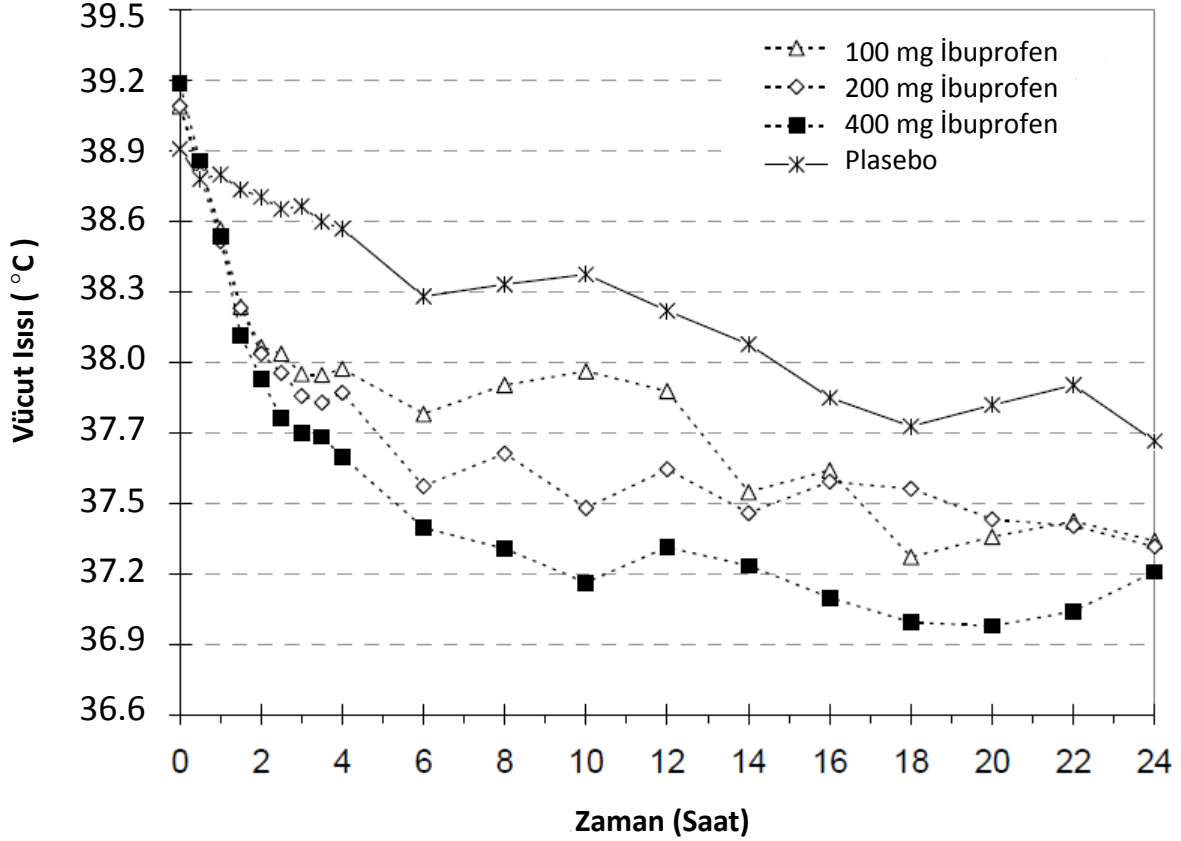
Antipiretik (Ateş)

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

Çok merkezli çalışmada, vücut ısısı 38.3 °C veya üzerinde olan hastanede yatan 120 hastaya (88 erkek, 32 kadın) randomize olarak ibuprofen 400 mg, 200 mg, 100 mg ya da plasebo, 24 saat içinde 4 saatte bir uygulanmıştır. Her bir ibuprofen dozu, 100 mg, 200 mg ve 400 mg, plasebo ile karşılaştırıldığında (% 65, % 73, % 77 ve % 32 sırasıyla) 4 saat sonunda istatistiksel olarak önemli

derecede vücut ısısının düştüğü (< 38.3°C) görülmüştür. Doz yanıtı aşağıdaki grafikte gösterilmektedir.

Şekil 1: Hastanede yatan ateşli hasta tedavi grubundaki vücut ısısı düşüşü



Tek merkezli çalışmada; hastanede yatan vücut ısısı $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) olan 60 komplikasyonsuz *P. falciparum* malarya hastasına (48 erkek, 12 kadın) 72 saatlik tedavi için 6 saatte bir İbuprofen 400 mg ya da plasebo randomize olarak uygulanmıştır. Tedavinin ilk 24 saatinde önemli derecede ateş düşüşü gerçekleşmiştir, ibuprofen ile tedavi edilen hastalar için 37°C (98.6°F) vücut ısısına karşılık zaman eğrisinin üzerindeki alan olarak ölçülmüştür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Metabolik aktivasyon uygulanan veya uygulanmayan AMES testinde, ibuprofen mutajenik etki göstermemiştir. Sıçan ve farelerde ibuprofen karsinojenik etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Arjinin

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Muhtemel geçimsizlikleri önlemek için SONFEX FORT sadece, % 0.9 sodyum klorür çözeltisi, % 5 Dekstroz çözeltisi veya Ringer Laktat çözeltisi ile seyreltilmelidir. SONFEX FORT'un her 8 mL'si 200 ml' den az olmayan çözeltide seyreltilmelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

SONFEX, %5 Dekstroz, %0.9 Sodyum Klorür veya Ringer Laktat çözeltileriyle seyreltikten sonra hemen kullanılmalıdır.

Çözelti hemen kullanılmadığı takdirde, kullanılmadan önce saklanması sağlık mesleği mensubunun sorumluluğundadır; çözelti 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Seyreltme, saklama ve kullanım sonu arasındaki toplam süre 24 saati geçmemelidir.

Ambalaj açılmadan önce 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

SONFEX FORT, kutuda, gri bromobütıl tıpalı, beyaz plastik başlıklı alüminyum flip-off kapakla kapatılmış saydam Tip I cam 10 ml flakon içeriğinde takdim edilmektedir.

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

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

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

Tek seferde kullanılmalıdır.

Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Centurion İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Beşiktaş/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/37

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22/01/2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ