

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İBUCOLD C 200mg/30mg/300mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

İbuprofen	200 mg
Psödoefedrin hidroklorür	30 mg
Askorbik asit (Vitamin C)	300 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum	30 mg
Hidrojene hint yağı	7,8 mg
Lesitin (soya)	0,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Mavi, oblong, bikonveks, baskısız çentiksiz film tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İBUCOLD C, grip ve soğuk algınlığına bağlı burun tıkanıklığı, ateş ve baş ağrısı ve hafif vücut ağrılarının giderilmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki çocuklarda, önerilen başlangıç dozu 2 tablet ve devamında gerekli ise her 4-6 saatte bir 1-2 tablet şeklinde kullanılmalıdır.

Hekim tarafından önerilmedikçe günde 6 tablettten fazla alınmamalıdır. Daima etkin en küçük doz kullanılmalıdır.

Kısa süreli kullanım içindir. 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

İBUCOLD C, sadece ağızdan kullanım içindir.

Tabletler kırılmadan ve çiğnenmeden bir bütün olarak, 1 bardak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda İBUCOLD C kullanımından kaçınılmalıdır.

Orta şiddette böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon: 12 yaş ve üzeri çocuklarda kullanılmalıdır.

Geriatrik popülasyon: Bu hasta grubunda NSAİİ kullanımı ile ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi istenmeyen etki sıklığı artmaktadır. 60 yaş üzerindeki hastalarda, hipertansiyonu, hipertiroidizmi, diabetes mellitusu, kardiyovasküler hastalığı, iskemik kalp hastalığı, glokomu veya prostat hipertrofisi (hiperplazisi) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

İBUCOLD C, ibuprofene, psödoefedrine veya askorbik asite, diğer adrenerjik ilaçlara ya da ilacın içindeki yardımcı maddelerin herhangi birine veya soyaya karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

İBUCOLD C, daha önce aspirin veya diğer NSAİİ'ler ile astım, rinit, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalarda kontrendikedir. Böyle hastalarda ciddi, nadiren ölümlerle sonuçlanabilen anafilaksi benzeri reaksiyonlara neden olabilir.

İBUCOLD C aktif mide ve duodenum ülseri olanlarda kontrendikedir. Daha önce NSAİİ'ler ile ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

İBUCOLD C, hamileliğin 3. trimesterinde kontrendikedir.

İBUCOLD C'nin koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi ağrı kesici olarak kullanılması kontrendikedir.

İBUCOLD C, serebrovasküler kanaması olanlarda ya da herhangi bir aktif kanaması olanlarda kontrendikedir.

İBUCOLD C, şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği hastalıklarda, koroner arter hastalığında kontrendikedir. Ayrıca, şiddetli kalp yetmezliğinde, şiddetli karaciğer yetmezliğinde ve şiddetli böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

İBUCOLD C, monoamino oksidaz inhibitörleri ile tedavi olanlarda (kullanımından önceki 14 gün içinde MAOI (bir antibakteriyel olan furazolidon dahil)/RIMA almış ve/veya almaya devam eden hastalarda) kontrendikedir. Psödoefedrin ve bu tip bir ilacın aynı zamanda kullanılması kan basıncında yükselmeye neden olabilir.

İBUCOLD C, önceden geçirilmiş veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı, rekürren peptik ülser veya gastrointestinal kanaması (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama epizodu şeklinde tanımlanan) olanlarda kullanılmamalıdır.

İBUCOLD C, trisiklik antidepresanlar, diğer semptomimetik ilaçlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcı ilaçlar ya da amfetamin benzeri psikostimülanlar) ve beta blokerlerle birlikte kullanımında kontrendikedir.

İBUCOLD C, asidüri veya normal idrar pH'sı ve oksalüri ile birlikte görülen böbrek taşı vakalarında kontrendikedir.

İBUCOLD C, hiperoksalüri olanlarda kullanılmamalıdır.

İBUCOLD C, 12 yaş altı çocuklarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İbuprofen:

Kardiyovasküler (KV) risk

- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.
- İBUCOLD C, koroner-arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (Gİ) riskler

- NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi Gİ advers etkilere yol açabilirler. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilir. Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken etkili en düşük doz en kısa süreyle kullanılarak en aza indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

NSAİ ilaçlar ile ilişkili ciddi advers olayların tetiklenmesine ait kümülatif risk nedeniyle, İBUCOLD C ve diğer NSAİ ilaçların birlikte uygulanması önerilmemektedir.

NSAİ ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları sıklıkla önceden astım veya alerjik hastalıkları olan bireylerde ortaya çıkmaktadır. Bu grup hastalarda İBUCOLD C dikkatli kullanılmalıdır.

İBUCOLD C, diabetes mellitusu olanlarda, hipertiroidizm olanlarda, glokomu olanlarda, feokromositoma olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

İBUCOLD C'nin ateş ve inflamasyonunun azaltılmasına yönelik farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmayan, ağrılı olduğu öngörülen komplikasyonların belirlenmesine ait tanısal bulguların kullanılabilirliğini azaltabilir.

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler Trombotik Olaylar:

Çeşitli COX-2 selektif ve non-selektif NSAİİ'lerin üç yıl kadar süren klinik çalışmaları, ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinin arttığını göstermiştir. COX-2 selektif veya non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risklere sahip olabilir. KV hastalığı veya KV risk faktörleri olduğu bilinen hastalar, daha fazla risk altındadır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel KV riskinin en aza indirilmesi için, en düşük etkili doz olası en kısa süreyle kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar daha önceden KV semptomlar olmasa dahi bu tür semptomlara karşı hazırlıklı olmalıdır. Hastalar ciddi KV belirti ve/veya bulgular ve bunlar ortaya çıktığı takdirde yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidirler.

Birlikte aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi KV trombotik olay riskindeki artışı azalttığına dair tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal (Gİ) olayların gelişme riskini artırmaktadır (Bkz. Gastrointestinal Etkiler, Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski).

Hipertansiyon:

İbuprofenin dahil olduğu NSAİİ'ler yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonunun kötüleşmesine neden olurlar ve bu rahatsızlıkların her biri KV olay riskinin artmasına katkıda bulunabilmektedir. NSAİİ kullanırken, tiazid veya loop diüretikleri kullanan hastalarda, bu terapötiklere karşı verilen yanıt bozulabilir. İBUCOLD C'nin dahil olduğu NSAİİ'ler hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisine başlanırken ve tedavi süresince, kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Konjestif Kalp Yetmezliği ve Ödem:

NSAİİ'leri alan bazı hastalarda, sıvı tutulması ve ödem gözlenmiştir. İBUCOLD C, sıvı tutulması veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

Gastrointestinal Etkiler-Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski

İbuprofenin dahil olduğu NSAİİ'ler, ölümcül olabilen enflamasyon, kanama, ülserasyon, mide, ince ve kalın barsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilirler. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir uyarıcı semptom olmadan veya uyarıcı semptomla birlikte, herhangi bir zamanda gelişebilirler. NSAİİ tedavisi sırasında üst Gİ kanalda ciddi advers olay gelişen beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst Gİ kanal ülserleri, yoğun kanama ve perforasyon 3 ila 6 ay tedavi uygulanan hastaların yaklaşık %1'inde ve 1 yıl tedavi olan hastalarda yaklaşık %2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bu eğilim uzun süreli kullanımda devam etmektedir ve tedavinin herhangi bir anında ciddi Gİ olay gelişme olasılığını artırmaktadır. Ancak kısa süreli tedavi bile risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser veya gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalarda çok dikkatli reçetelenmelidir. Önceden peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastalarda, Gİ kanama riski bu risk faktörleri olmayan hastalara göre 10 kat artmıştır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, Gİ kanama riskini artıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid veya anti-koagülan kullanılması, uzun süreli NSAİİ kullanımı, sigara içilmesi, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel durum bozukluğudur. Ölümcül Gİ olaylara ait spontan bildirimlerinin çoğu, yaşlı veya genel sağlık durumu kötü hastalara aittir, dolayısıyla bu hasta gruplarının tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel Gİ olay riskinin en aza indirilmesi için en düşük etkili doz, olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Doktorlar ve hastalar NSAİİ kullanımı sırasında gelişebilecek Gİ kanama ve ülserasyon belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ advers olaydan şüphelenirler ise, derhal ek değerlendirmeye ve tedaviye başlanmalıdır. Bu yaklaşım ciddi Gİ advers olayın ortadan kalkmasına kadar NSAİİ'lerin

kesilmesi olmalıdır. Yüksek riskli hastalar için NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

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

Gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar, özellikle de yaşlı hastalar, tedavinin başlangıç dönemlerinde, olağandışı herhangi bir abdominal semptomu (özellikle gastrointestinal kanama) bildirmelidir.

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

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

Renal Etkiler

NSAİİ'lerin uzun süre kullanımı renal papiller nekroza ve diğer böbrek hasarlarına neden olur. Böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin kompansetuar etkinliği olan hastalarda da renal toksisite gözlenmiştir. Bu hastalarda NSAİİ kullanımı, doza bağımlı olarak prostaglandinlerin yapımında azalmaya ve ikincil olarak böbrek kan akımını azaltarak böbrek dekompanasyonunun açıkça hızlanmasına neden olabilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlarda ve yaşlı hastalarda bu reaksiyonun riski daha fazladır. NSAİİ tedavinin kesilmesiyle, genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülür.

İleri Böbrek Yetmezliği

İBUCOLD C'nin ileri böbrek yetmezliği olanlarda kullanıma dair herhangi bir kontrollü klinik çalışma verisi yoktur. Bu nedenle İBUCOLD C, ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda önerilmemektedir. Eğer İBUCOLD C mutlaka kullanılacaksa, hastaların böbrek fonksiyonlarının yakın takibi uygundur.

Anafilaktoid Reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, ibuprofene karşı daha önceden maruz kaldığı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. İBUCOLD C, aspirin triyadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak nazal polipi olan veya olmayan, rinit geçiren astım hastalarında veya aspirin veya diğer NSAİİ alımı sonrasında potansiyel olarak ölümcül, ciddi bronkospazm sergileyen hastalarda gelişir (Bkz. KONTRENDİKASYONLAR ve ÖNLEMLER - önceden mevcut astım). Anafilaktoid reaksiyon gelişen vakalarda acil müdahale düşünülmelidir.

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 NSAİ ilaç kullananlar tarafından bildirilmiştir, ancak nedensel ve etki ilişkisi saptanmamıştır; dolayısıyla ibuprofen tedavisi sırasında görme bozukluğu gelişen hastalara oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

Deri Reaksiyonları

İBUCOLD C de dahil olmak üzere, NSAİİ'ler ölümcül olabilen eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroz (TEN) gibi ciddi advers cilt olaylarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar, uyarı olmadan oluşabilir. Hastalar ciddi deri rahatsızlığı belirti ve bulgularına karşı uyarılmalıdırlar ve deri döküntüsü veya diğer aşırı duyarlık belirtilerinden birisi oluştuğunda ilaç kullanımı kesilmelidir.

Hamilelik

Hamileliğin son döneminde diğer NSAİİ'ler gibi ibuprofen de ductus arteriosus'un erken kapsamına neden olabileceği için, kullanımından kaçınılmalıdır.

Hepatik Etkiler

İBUCOLD C dahil olmak üzere, NSAİİ'leri alan hastaların %15 kadarında, karaciğer testlerinin bir veya birden fazlasında sınırdışı artışlar olabilir. Bu laboratuvar anormallikleri tedavi müddetince ilerleyebilir, değişmeyebilir veya geçici olabilir. NSAİİ'lere ait klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST'de belirgin yükselmeler (normal değer üst sınırının üç veya daha fazla katı) bildirilmiştir. Ayrıca nadiren sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliğini içeren (bazıları fatal sonuçlanan) nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

İBUCOLD C ile tedavi sırasında, bir hastada karaciğer disfonksiyonu geliştiğine dair belirti ve/veya bulgular ortaya çıktığında veya anormal karaciğer testleri olanlarda, daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine ait kanıtlar incelenmelidir. Karaciğer hastalığı ile ilişkili klinik belirti veya bulgular ya da sistemik belirtiler (örn; eozinofili, deri döküntüsü, vs.) ortaya çıkar ise, İBUCOLD C tedavisi kesilmelidir.

Hematolojik Etkiler

İBUCOLD C dahil olmak üzere, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi gözlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya aşırı GI kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış etkilerdir. İBUCOLD C dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ alan hastalarda, herhangi bir anemi belirti veya bulgusu gözlenirse hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

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

Önceden mevcut astım

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

Laboratuvar testleri

Herhangi bir uyarı semptomu olmadan ciddi Gİ kanal ülserasyonu ve kanama oluşabileceğinden, hekimler Gİ kanama semptom ve bulgularını yakından izlemelidir. NSAİ ilaçlarla uzun süreli tedavide olan hastalarda tam kan sayımı ve kimyasal profil düzenli olarak takip edilmelidir. Karaciğer veya böbrek hastalığı ile uyumlu klinik semptom ve bulgular gelişirse, sistemik belirtilen oluşursa (eozinofili, döküntü vb) veya anormal karaciğer testleri devam eder veya kötüleşirse, ibuprofen tedavisi kesilmelidir.

Psödoefedrin:

Aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Aritmisi olanlarda,
- Kardiyovasküler hastalığı olanlarda,
- İskemik kalp hastalığı olanlarda,
- Diabetes mellitusu olanlarda,
- Hipertiroidizm olanlarda,
- Glokomu olanlarda,
- Feokromositoma olanlarda,
- Hipertansiyonu olanlarda,
- Prostat hipertrofisi (hiperplazisi) ve mesane fonksiyon bozukluğu olanlarda,
- Şiddetli derecede karaciğer yetmezliği olanlarda ve böbrek yetmezliği olanlarda, özellikle birlikte kardiyovasküler bir hastalığı olanlarda,
- 60 yaş üzerindeki hastalarda.

Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği oluştuğunda kesilmelidir.

Normotansif hastalarda, psödoefedrinin görünür hiçbir presör etkisi olmamakla beraber İBUCOLD C hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar, Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Kontrol edilmeyen hipertansiyonu olan hastalarda İBUCOLD C'nin kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.

Seyrek olarak psödoefedrin dahil olmak üzere semptomimetik ilaçlarla posterior geri dönüşlü ansefelapoti (PRES)/geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) bildirilmiştir. Bildirilen semptomlar ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozukluğudur.

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

Uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır. 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

Tanısı konmuş ve şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanımdan kaçınılmalıdır.

Askorbik asit:

- Askorbik asidin yüksek dozları, üriner oksalat seviyelerini yükseltir ve böbrekte kalsiyum oksalat taşlarının oluşumuna sebep olabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan veya böbrek taşı öyküsü olan hastalar, bu etkiye daha duyarlı olabilir.
- Askorbik asit, demir absorpsiyonunu arttırdığından yüksek dozlar hemokromatoz, talasemi, polisitemi, lösemi ya da sideroblastik anemili hastalarda tehlikeli olabilir. Aşırı demir yükü hastalığı durumunda askorbik asit alımı minimumda tutulmalıdır.
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6DP) enzim eksikliği bulunan hastalara askorbik asit verildiğinde hemoliz geliştiğinden dikkatli olunmalıdır.
- Askorbik asidin yüksek dozlarının orak hücreli anemi hastalarında orak hücre krizleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.
- Diyabetik hastalarda C vitamini kullanımı idrarla glikoz tayini testlerinde yanlış sonuçların elde edilmesine neden olur ancak kan şekeri düzeyi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Bu nedenle diabet testi yapmadan 2-3 gün önceden C vitamini alımı kesilmelidir.
- Yüksek dozda askorbik asitin ürik asit atılımı üzerindeki etkisinden dolayı hastalarda gut artiritine neden olabilir.
- Askorbik asitin hızla çoğalan ve geniş şekilde yayılmış tümörleri şiddetlendirebildiği düşünülmektedir.
- Bu tıbbi ürün her film tablette 30 mg kroskarmelloz sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.
- Hidrojene hint yağı, mide bulantısına ve ishale sebep olabilir.
- İBUCOLD C lesitin (soya) ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim biçimleri

İBUPROFEN:

Aminoglikozitler: NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir.

ADE-Inhibitörleri: NSAİİ'lerin ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliğini azaltabildikleri bildirilmiştir. NSAİİ ile birlikte ADE-inhibitörleri alan hastalarda bu etkileşime dikkat edilmelidir.

Varfarin: Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir. Bundan dolayı bu ilaçları beraber kullananların, ayrı ayrı kullananlara göre ciddi Gİ kanama riski daha fazladır.

SSRI'lar: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ile NSAİİ'ler kombine edildiklerinde, gastrointestinal kanama riski artmaktadır.

Aspirin: İBUCOLD C, aspirin ile beraber uygulandığında, proteine bağlanması azalır, ancak serbest İBUCOLD C'nin klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'ler gibi aspirin ile ibuprofenin birlikte kullanımı, advers olay potansiyeli artışı nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

Diüretikler: Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, ibuprofenin furosemid ve tiazid gibi bazı diüretiklerin natriüretik etkisini azalttığını göstermiştir. Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ile eş zamanlı tedavi süresince hastalar, böbrek yetmezliğinin işaretleri açısından dikkatle izlenmeli ve diüretik etkinliğin devam ettiği konusunda emin olunmalıdır.

Kardiyak glikozidler: NSAİİ'ler kardiyak yetmezliği alevlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazmada kardiyak glikozid düzeylerini artırabilirler.

Kinolonlar: Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikleri ile ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğini göstermiştir. Kinolon kullanan hastalar konvülsiyon gelişmesi ile ilgili artmış risk altında olabilir.

COX-2 inhibitörleri ve diğer NSAİİ'ler: Potansiyel aditif etkiler nedeniyle, selektif siklooksijenaz-2 inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'ler ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Kolestiramin: İbuprofenin, kolestiramin ile birlikte uygulanması, ibuprofenin gastrointestinal yoldaki absorpsiyonunun azaltabilir. Fakat klinik önemi bilinmemektedir.

Kortikosteroidler: Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi kortikosteroidlerle birlikte uygulandığında, artmış gastrointestinal ülserasyon ya da kanama riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır.

Lityum: NSAİİ'ler plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum klerensinde azalmaya neden olmuştur. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmıştır ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler NSAİİ'lerin böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle NSAİİ'ler ve lityum beraber kullanıldığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri yönünden dikkatlice takip edilmelidir.

Metotreksat: NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini kompetitif inhibe ettikleri bildirilmiştir. Bu, NSAİİ'lerin metotreksat toksisitesini arttırabileceğine işaret edebilir. Metotreksat ve NSAİİ'leri birlikte kullanıldıklarında dikkatli olunmalıdır.

Mifepriston: NSAİİ'ler mifepristonun etkisini azaltabileceğinden mifepriston uygulanmasından sonra 8-12 gün boyunca NSAİİ'ler kullanılmamalıdır.

Siklosporin: Tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, siklosporinle birlikte kullanıldığında, artmış nefrotoksisite riskinden dolayı dikkatli olunması gerekir.

Sülfonilüre: NSAİİ'ler sülfonilüre tedavilerini potansiyalize edebilirler. Sülfonilüre tedavisi görmekte olan hastalarda ibuprofen kullanımı ile çok seyrek hipoglisemi rapor edilmiştir.

Takrolimus: NSAİİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde, muhtemel nefrotoksisite riski mevcuttur.

Zidovudin: NSAİİ'ler zidovudin ile birlikte verildiğinde, hematolojik toksisite riski artabilir. Zidovudin ve ibuprofenle eş zamanlı tedavi gören HIV (+) hemofili hastalarında, hemartroz ve hematoma riskinin arttığına dair bulgular mevcuttur.

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

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

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

PSÖDOEFEDRİN:

İBUCOLD C, MAOI/RİMA alanlarda kullanılmamalıdır. Trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar, sempatomimetik ajanlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve sempatomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri (furazolidon dahil) ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine sebep olabilir (Bkz. Kontrendikasyonlar). Moklobemid ve oksitosin ile birlikte kullanımı tansiyon yükselmesine sebep olabilir. Psödoefedrin içermesinden dolayı İBUCOLD C, 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.

ASKORBİK ASİT:

Askorbik asit ile bazik ilaçların (örneğin; amfetamin), trisiklik antidepresanların birlikte kullanılması terapötik etkiyi azaltır.

Östrojenlerle birlikte kullanımı ile östrojen etkisi artabilir.

Günlük 1 gram dozajda askorbik asit, oral kontraseptif preparatlardan etinilestradiolün biyoyararlanımını artırır. Böylece düşük doz kontraseptifler, daha yüksek dozlulara farmasötik ve toksikolojik özellikler bakımından benzer hale gelir. Bu etki özellikle askorbik asit desteğine son verildiğinde önem kazanır, çünkü bu durumda hormon emilimindeki düşüş ani kanama ve hatta kontrasepsiyonda bozulmaya neden olabilir.

Demir absorpsiyonunu arttırdığından, yüksek dozda demir yüklenmesine neden olabilir. Salisilatlar barsak duvarından aktif transportu azaltır.

Asetilsalisilik asit ve barbitüratlar askorbik asitin idrar yoluyla atılımını artırır.

Varfarin ile hipoprotrombinemik etkiyi azaltarak etkileşir.

Askorbik asit ile Vitamin B₁₂'nin birlikte alınması Vitamin B₁₂'nin inaktivasyonu ile sonuçlanır. Alüminyum içeren antiasitlerle birlikte kullanılması alüminyum absorpsiyonunu artırır.

Askorbik asit kan ve idrar örneklerinde glukoz, kreatin ve ürik asitin biyokimyasal tayinlerine zarar verebilir.

Hemodiyaliz hastalarında plazma oksalik asit düzeylerinde artmaya neden olabilir. Levodopa ile birlikte kullanıldığında levodopanin oluşturduğu kusmayı azalttığı bildirilmiştir.

Diyabetlilerde bir hafta günde 500 mg askorbik asit verildiğinde, kontrol altındaki bazı diyabetlilerin kan glukoz düzeyinin kontrolden çıktığı görülmüştür.

Askorbik asit desferrioksamın ile eş zamanlı verildiğinde demirin atılımını artırabilir. Eş zamanlı tedavi alan hastalarda kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği durumları görülmüştür. Alkol askorbik asitin kandaki seviyesini azaltabilir.

Askorbik asitin kronik veya yüksek dozlarda kullanımı, eş zamanlı kullanımda disülfiram-alkol etkileşimini engelleyebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kalmayı düşünen kadınlarda ibuprofen kullanılması durumunda uygulanacak dozun mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması gerekmektedir.

Psödoefedrin için yeterli veri mevcut değildir.

Oral kontraseptifler askorbik asit serum düzeyini düşürür.

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 artışı göstermektedir. Kardiyovasküler malformasyonun mutlak riski %1'den daha düşük düzeylerden yaklaşık olarak % 1,5'e yükselmiştir. Riskin tedavi dozu ve süresi ile yükseldiğine inanılmaktadır. Hayvanlarda, prostaglandin sentez inhibitörü uygulanmasının pre ve post-implantasyon kayıplarında artış ve embriyo/fetal ölümlerle sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, organogenez döneminde prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların sıklığında artışlar bildirilmiştir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesin olarak gerekli olmadıkça İBUCOLD C verilmemelidir. İBUCOLD C, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde bulunan bir kadına verilirse, doz mümkün olduğu kadar düşük ve tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır.

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

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

Anne ve yenidoğanda gebeliğin sonunda aşağıdakilere neden olabilir:

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

Sonuç olarak, İBUCOLD C gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

Askorbik asit plasentadan geçer. Gebelik sırasında yüksek doz alımıyla fetus buna adapte olabilir ve doğum sonrası yoksunluk sendromu şeklinde askorbik asit eksikliği gelişebilir. Bu nedenle ilacın yüksek dozları (örn; 1 gramın üzerindeki dozlar) beklenen yararlar potansiyel riskten fazla olmadıkça gebelerde veya gebe kalma olasılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

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 atılacağı tahmin edilmektedir. İBUCOLD C, eğer hekim ilacın emziren anneye sağlayacağı yararın, emzirilen bebek üzerindeki riskini haklı göstereceğine inanıyorsa dikkatli kullanılmalıdır.

Askorbik asitin anne sütüne geçtiği bilindiğinden, emzirme döneminde bebeğe olası etkileri göz önüne alınarak dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

Özellikle psödoefedrinin üreme yeteneği üzerindeki etkisi konusunda bilgi bulunmadığı için hekim tarafından yarar/risk oranı değerlendirilerek kullanılmasına karar verilmelidir.

Askorbik asitin üreme yeteneği/fertilitiyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi gözlenebileceğinden araç ve makine kullanmamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Rinit

Seyrek: Aseptik menenjit (özellikle sistemik lupus eritematozus ve karma bağ dokusu hastalığı gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda), boyun sertliği, ateş, yön duygusunu yitirme gibi semptomlarla birlikte

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi

Çok seyrek: Pansitopeni (ilk belirtileri ateş, boğaz ağrısı, yüzeysel ağız ülseri, grip benzeri semptomlar, şiddetli halsizlik, burun ve ciltte kanama), Glikoz 6 Fosfat Dehidrojenaz (G6PD) eksikliğinde hemoliz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon

Çok seyrek: Yüz, dil ve boğazda şişme, hipotansiyon

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Sinirlilik, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Telaş hali, ajitasyon (huzursuzluk)

Seyrek: Halüsinasyon (özellikle çocuklarda), paranoid delüzyon, eksitabilite, depresyon, konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik

Yaygın olmayan: Parestezi, somnolans

Seyrek: Optik nevrit

Bilinmiyor: İritabilite, anksiyete

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu

Seyrek: Toksik optik nöropati

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Duyma bozukluğu

Seyrek: Tinnitus, vertigo

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Kalp yetmezliği, taşikardi, palpasyon, anjina pektoris, diğer kardiyak disritmiler

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Kan basıncında artış

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Astım, bronkospazm, dispne

Çok seyrek: Hırıltı

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı, kusma, dispepsi, diyare, abdominal ağrı, flatulans, konstipasyon, melana, hematemez, gastrointestinal hemoraji

Yaygın olmayan: Distansiyon, gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon

Çok seyrek: Pankreatit

Bilinmeyen: Kolit ve Crohn hastalığının alevlenmesi

Hepato-biliyer hastalıkları

Yaygın olmayan: Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu

Seyrek: Hepatik hasar

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Kaşıntı, ürtiker, purpura, anjiyoödem, ışığa duyarlı reaksiyon

Seyrek: İritasyonlu veya iritasyonsuz deri döküntüleri, diğer semptomimetiklerle çapraz reaksiyon, alerjik dermatit

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

Bilinmiyor: Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Tubulo-interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik

Çok seyrek: Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Seyrek: Ödem

Çok seyrek: Periferik ödem

Araştırmalar

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde artışlar, hematokrit ve hemoglobin azalması

Askorbik asitin yüksek dozların nadiren diüretik ve/veya diyare yapan etkisi olabilir. Güncel veriler, uzun süre yüksek dozlarda askorbik asit kullanımının oksalat kristali oluşumuna yol açmadığını göstermektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlarla akut doz aşımı sonrasında beliren semptomlar genellikle halsizlik, uykusuzluk, bulantı, kusma ve epigastrik ağrıyla sınırlı olup, destekleyici tedaviyle geri dönebilir. Doz aşımındaki yarılanma ömrü 1.5-3 saattir.

Ciddi zehirlenmelerde Metabolik asidoz oluşabilir.

Aşırı dozda bir nonsteroidal antiinflamatuar ilaç alan hastaya semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Spesifik antidotu yoktur. İlk 1 saat içinde hastaya aktif kömür uygulanabilir.

Psödoefedrine ait doz aşımının başlıca semptom-bulguları irritabilite, huzursuzluk, titreme, konvülsiyonlar, palpasyon, hipertansiyon ve idrar yapma zorluğudur. Şiddetli olgularda psikoz, koma ve hipertansif kriz gelişebilir.

Solunum destekleyici, koruyucu ve de konvülsiyonları kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike olduğu takdirde, gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekebilir. İstenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için diyaliz uygulanabilir.

Askorbik asit, doz aşımında glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda asidoza veya hemolitik anemiye neden olabilir. Yüksek doz aşımı böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Semptomlara yönelik tedavi uygulanır. Gastrik lavaj yapılabilir. Askorbik asit doz aşımında hasta diyalize alınabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

İbuprofen/Psödoefedrin hidroklorür

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler

ATC kodu: M01AE51

İbuprofen; analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik etkiye sahip, fenilpropionik asit türevi nonsteroid antienflamatuvar bir ilaçtır. Etkisini, diğer nonsteroid antienflamatuvarlarda olduğu gibi, siklooksijenaz enzimlerini, dolayısıyla da prostaglandin sentezini inhibe etmek suretiyle göstermektedir, ibuprofen antipiretik etkisini hipotalamus üzerinden gösterir.

İbuprofen ve diğer NSAİİ'ler gibi trombosit agregasyonunun inhibe ederek kanama zamanını uzatabilir. Ancak bu etki aspirin gibi kalıcı olmayıp ilaç dolaşımında bulunduğu sürece görülmektedir. Bu nedenle aspirin ve benzer şekilde trombosit agregasyonunun inhibe edici etkisi olan ilaçlarla birlikte kullanımı kanama riskini arttırabilir. Hemofili, von Willebrand hastalığı, ciddi trombositopeni (trombosit sayısı $<50.000/mm^3$), antikoagülan kullanımı ve aşırı alkol alımı gibi durumlarda kullanımdan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

İbuprofenin analjezik etkisinin 15 dakika içinde, antipiretik etkisinin ise 30 dakika içinde başladığı ve her iki etkinin de 6 saatten daha uzun bir süre devam ettiği gösterilmiştir.

Psödoefedrin hidroklorür; sempatomimetik/dekonjestan etkili bir maddedir. Solunum yolları mukozasındaki alfa adrenerjik reseptörleri doğrudan etkileyerek vazokonstriksiyon oluşturur. Böylece, şişmiş burun mukozasındaki hiperemi, ödem ve konjesyon azalır ve burun solunum kapasitesi artar.

Psödoefedrin hidroklorür ayrıca sinüs sekresyonlarının drenajını artırır ve tıkalı östaki borusunun açılmasını sağlayabilir.

Askorbik asit

Farmakoterapötik grubu: Askorbik Asit (Vitamin C) (Yalın)

ATC kodu: A11GA01

C vitamini suda çözünen bir vitamin olup, antioksidandır. Organizmanın düşük C vitamini stoklama kapasitesi dikkate alındığında, yeterli miktarların düzenli olarak alınması insanlar için çok önemlidir. C vitamininin vücutta birçok işlevi bulunmaktadır.

Antioksidan: Çeşitli etmenler, lipid peroksitletmesi yoluyla hücre membranlarının hasarına yol açabilecek serbest radikalleri inaktif hale getirerek hücreyi korur.

Kolajen üretimi: C vitamini, prolinden hidroksiprolin üretiminde anahtar bir rol oynar ve bu değişim, fonksiyonel olarak aktif kolajen oluşumu için gereklidir. Eksikliğinde; kolajen oluşumundaki bozukluklara bağlı olarak yara iyileşmesinde gecikme, kemik büyümesinde düzensizlikler, damar frajilitesi ve diş oluşumunda bozukluklar oluşur.

Karnitin sentezi: Mitokondriden enerji üretiminde önemli bir madde olan karnitin sentezi için C vitamini çok önemlidir. C vitamini eksikliğinde karnitin sentezi azalmasına bağlı kas güçsüzlüğü görülebilir.

Kolesterol yüksekliği: Yetersiz miktarda C vitamini alımı ile birlikte kolesterol düzeyinin yükseldiği gözlenmiştir. Ek C vitamini alımı ile kolesterolün safra asitlerine dönüşümü artarak, kolesterol miktarının normale dönüşebildiğine dair bulgular vardır.

Kortizon sentezi: C vitamini, kortizon sentezini hızlandırarak organizmanın strese karşı daha güçlü yanıt sergilemesine yol açabilir.

Katarakt: C vitamini, serbest radikalleri inaktive ederek katarakt oluşum riskini azaltabilir.

Bağışıklık sistemi: C vitamininin lökosit hareketliliğini arttırdığı gösterilmiştir. Yeterli C vitamini düzeyi, normal bağışıklık sistemi işlevleri için gereklidir.

Demir emilimi: C vitamini, yiyeceklerden demir emilimini arttırdığından, besinlerden alınan demir miktarını artırır ve demir eksikliği anemisine karşı koruyucu bir etki gösterir.

Aşağıdaki tabloda, sağlıklı bireylerin “günlük ihtiyacı karşılamak üzere gereksinim duydukları minimum miktarlar–“RDI (Recommended Daily Intakes)”–ve “günlük maksimum müsaade edilebilecek toplam miktarlar (üst limit)” belirtilmiştir.

	3 yaşına kadar	4-6 yaş	7-10 yaş	Erişkin kadın	Erişkin erkek	Gebelik dönemi	Emzirme dönemi
C vitamini (Askorbik asit) (mg)	15 400* (1-3yaş)	25 650*	25-45 650-1200*	45-75 1200-2000*	45-90 1200-2000*	80-85 1800-2000*	115-120 1800-2000*

* ve koyu renk; üst limiti ifade etmektedir.

Zehirlenme belirtilerinin görülebileceği miktar C vitamini için bildirilmemiştir ve müstahzarın herhangi bir birim dozları ile zehirlenme belirtisi görülmemektedir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İbuprofen oral alındığında gastrointestinal kanaldan kolaylıkla emilerek 1-2 saat içerisinde doruk serum konsantrasyonlarına erişir.

Ortalama plazma konsantrasyonuna uygulamadan sonra 70 dakikada hızla ulaşılmaktadır. Gıdyla birlikte alındığında doruk plazma seviyeleri gecikebilir. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir.

Psödoefedrin, gastrointestinal kanaldan hızlıca ve tamamen emilir. Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, 60mg psödoefedrinin verilmesi yaklaşık 1.5 saat sonra (T_{max}) yaklaşık 180 ng/ml'lik bir doruk plazma konsantrasyonu (C_{max}) yaratmıştır. 4 saat süren dekonjestan etkisine 30 dakika içinde ulaşır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 5.5 saattir.

Askorbik asit, ağırlıklı olarak ince barsağın üst kısmında sodyuma bağımlı aktif transport mekanizması yoluyla emilir, yüksek konsantrasyonlarda bulunduğunda, emilim pasif difüzyon yoluyla olur.

Dağılım:

İbuprofen plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Psödoefedrinin görünen dağılım hacmi (Vd/F) 2.8 l/kg

Askorbik asitin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak %24'tür. Serum konsantrasyonları normal olarak 10 mg/L'dir (60 µmol/L). 6 mg/L'nin (35 µmol/L) altındaki konsantrasyonlar, askorbik asit alımının her zaman yeterli düzeylerde olmadığını gösterir. 4 mg/L'nin (20 µmol/L) altındaki konsantrasyonlar ise, vitamin alımının yetersiz olduğunu gösterir. Klinik skorbütte ise serum konsantrasyonları 2 mg/L'nin (10 µmol/L) altındadır.

Biyotransformasyon:

Oral uygulama sonrası ibuprofen karaciğerde metabolize olur ve son dozdan sonra 24 saat içinde idrarla hidroksil (%25) ve karboksipropil (%37) fenilpropionik asit metabolitleri şeklinde tamamen vücuttan atılır.

Psödoefedrin karaciğerde N-demetilasyon yoluyla aktif bir metabolit olan norpsödoefedrine kısmen metabolize olmaktadır. Psödoeferin ve metaboliti idrar ile atılır, dozun %55 ile 90'ı herhangi bir değişikliğe uğramadan atılır.

Askorbik asit, dehidroaskorbik asit üzerinden kısmen oksalik asite metabolize edilir. Ancak, aşırı miktarlarda alındığında, askorbik asit büyük oranda değişmemiş biçimde idrar ve dışkıyla atılır. Askorbik-asit-2-sülfat da bir metabolit olarak idrarda bulunur.

Eliminasyon:

İbuprofen oral dozunun yaklaşık %75-85'i idrarla geri kalan kısmı feçesle son dozu takiben 24 saat sonunda hemen tamamen elimine edilir.

Psödoefedrinin toplam vücut klerensi (Cl/F) yaklaşık 7.5 ml/dak/kg'dır. İdrar asitlendiğinde psödoefedrinin idrar ile dışarı atılma hızı artar. Bunun tersine idrar pH'sı arttıkça idrar ile dışarı atılım hızı azalır.

Askorbik asit için fizyolojik vücut depoları yaklaşık olarak 1500 mg'dır. Askorbik asitin atılım yarı ömrü; verilme şekli, verilen miktar ve emilim hızı ile ilişkilidir. Yaklaşık 50 mg'lık oral bir askorbik asit dozundan sonra, yarı ömrü yaklaşık 14 gün; 1 g'lık bir dozun verilmesinden sonra ise yaklaşık olarak 13 saattir. İntravenöz yolla 500 mg sodyum askorbat verilmesinden sonra, yarı ömrü yaklaşık olarak 6 saattir. 1-2 g/gün'den daha düşük miktarlarda askorbik asit alındığında, ana atılım yolu böbreklerdir. 3 g'ı aşan dozlarda ise, artan miktarlar değişmemiş biçimde dışkı ile atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Psödoefedrin 1.0-800 ng/ml konsantrasyon aralığında doğrusal farmakokinetik göstermiştir. Oral uygulamayı takiben, ibuprofen hızlıca ve neredeyse tamamen emilmektedir. Pik serum seviyeleri dozlamının ardından 1 ile 2 saat arasında elde edilir. Serbest ibuprofen plazma konsantrasyonu ile doz arasında lineer bir ilişki olmasına rağmen, uygulanan doz ile ibuprofen konsantrasyonu-zaman eğrisinin toplam alanı arasındaki ilişkinin non-lineer olduğu görülmektedir. İbuprofenin ve metabolitlerinin toplam üriner atılım dozajın lineer bir fonksiyonudur. İbuprofenin emilimi ve atılım, 50 mg ile 600 mg arasındaki dozlarda doz rejiminden etkilenmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

İbuprofenin metabolitlerinin eliminasyonu böbrek yetmezliği olan hastalarda azalabilir. Psödoefedrinin eliminasyonu böbrek yetmezliği olan hastalarda azalabilir.

Karaciğer yetmezliği:

İbuprofen esas olarak karaciğerden metabolize olarak elimine edilir. Bu nedenle karaciğer hastalığı olanlarda; karaciğer fonksiyonları normal olan hastalara göre, ibuprofen dozlarının azaltılması gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda psödoefedrin ile yapılmış hiçbir spesifik çalışma yoktur.

Yaş ve cinsiyet:

Askorbik asitin farmakokinetiği üzerinde yaşın etkisi bulunmamaktadır. İnsanlarda cinsiyetin askorbik asitin farmakokinetiğine etkisini inceleyen bir çalışmada cinsiyetle ilgili bazı farklılıklar bulunduğu ve gözlenen farkların cinsiyetler arasındaki vücut kompozisyon farkları ile açıklanabileceği belirtilmiştir.

Geriatrik popülasyon:

İbuprofenin farmakokinetiği açısından geriatrik popülasyonda önemli bir değişiklik saptanmamıştır.

Psödoefedrinin eliminasyonu yaşlı hastalarda azalabilir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

İbuprofen için güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksikite, karsinojenik potansiyel ve reproduksiyon toksisitesi konvansiyonel çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insan için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Bakteri ve memelilere yapılan *in-vivo* ve *in-vitro* testlerde psödoefedrinin genotoksik olmadığı saptanmıştır.

Psödoefedrinin karsinojenik potansiyeli olup olmadığı hakkında yeterli bilgi yoktur.

Psödoefedrin, sıçanlarda 432 mg/kg/gün oral doza veya tavşanlarda 200 mg/kg/gün oral doza kadar teratojenik etki göstermemiştir.

Askorbik asitin tek başına ya da siklofosfamid ile birlikte kullanılması durumunda genotoksik ve embriyoletal etkileri değerlendirildiğinde askorbik asitin tek başına embriyotoksik, sitotoksik ve genotoksik aktivite göstermediği saptanmıştır. Sonuçlar erken hamilelik süresince askorbik asitin mega dozlarının bile genotoksik olmadığını ve siklofosfamid gibi genotoksik ajanlar tarafından indüklenen hasara karşı genç embriyoları koruduğunu ileri sürmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Kalsiyum hidrojen fosfat susuz

Kroskarmelloz sodyum

Mikrokristalin selüloz ph 101

Kolloidal silikon dioksit

Povidon K30

Talk

Hidrojene hint yağı

Mikrokristalin selüloz ph 112

Kaplama:

Opadry AMB BLUE 80W80941*

* Polivinil alkol, titanyum dioksit (E171), talk, Fd&c Blue #2/İndigo Carmine Aluminum Lake (E132), lesitin (soya), xanthan gum içerir.

6.2.Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3.Raf ömrü

24 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

10, 20, 24 veya 30 tablet; OPA-ALU-PVC (Alu-Alu) ve Alüminyum folyodan oluşan blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda ambalajlanır.

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

Kullanılmayan ürün veya atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve Ambalaj Atıkları Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmactive İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/785

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.09.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ