

CALDOLOR
IBUPROFEN
Injeksi 100 mg/ml

INFORMASI LENGKAP PERESEPAN

**PERINGATAN : RISIKO KEJADIAN
KARDIOVASKULAR DAN SALURAN CERNA
SERIUS**

Risiko Kardiovaskular

- Obat anti inflamasi non-steroid (NSAID) dapat meningkatkan risiko kejadian trombotik kardiovaskular yang serius (CV), infark miokard, dan stroke, yang bisa berakibat fatal. Risiko dapat meningkat seiring dengan bertambahnya durasi penggunaan. Pasien dengan penyakit kardiovaskular atau faktor risiko untuk penyakit kardiovaskular mungkin berisiko lebih besar [lihat Peringatan dan Perhatian (5.1)].
- Caldolor dikontraindikasikan untuk pengobatan nyeri peri-operatif pada pembedahan graft bypass arteri koroner (CABG). [lihat Kontraindikasi (4.3) dan Peringatan dan Perhatian (5.1)].

Risiko Gastrointestinal

NSAID meningkatkan risiko kejadian tidak diinginkan gastrointestinal (GI) yang serius termasuk perdarahan, ulserasi, dan perforasi lambung atau usus, yang bisa berakibat fatal. Hal ini dapat terjadi sewaktu-waktu tanpa peringatan gejala. Pasien lansia lebih berisiko mengalami hal ini [lihat Peringatan dan Perhatian (5.2)].

1. INDIKASI DAN KEGUNAAN

Caldolor (ibuprofen) diindikasikan pada orang dewasa untuk manajemen nyeri akut sedang sampai berat seperti pada tambahan analgesik opioid intravena di mana rute pemberian intravena dianggap diperlukan secara klinis.

2. DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

Gunakan dosis efektif terendah dengan durasi terpendek konsisten dengan tujuan pengobatan masing-masing pasien [lihat Peringatan dan Perhatian (5)]. Setelah mengamati respons terhadap terapi inisial dengan Caldolor, dosis dan frekuensi perlu disesuaikan untuk memenuhi kebutuhan masing-masing pasien. Jangan melebihi dosis total harian 3200 mg. Dosis tertinggi yang direkomendasikan adalah 2.400 mg sehari. Injeksi harus digunakan hanya untuk satu pasien dan hanya untuk satu keadaan. Caldolor tidak mengandung pengawet antimikroba. Buang sisa yang tidak digunakan. Untuk mengurangi risiko efek samping terhadap ginjal, pasien harus terhidrasi dengan baik sebelum pemberian Caldolor.

2.1 Analgesia (Nyeri)

Berikan 400 mg sampai 800 mg intravena setiap 6 jam sesuai kebutuhan. Lama pemberian tidak boleh kurang dari 30 menit.

2.2 Persiapan dan Cara Pemberian

Caldolor harus diencerkan sebelum infus intravena. Encerkan hingga terbentuk larutan dengan konsentrasi akhir ≤ 4 mg / mL. Pelarut yang sesuai meliputi Injeksi Sodium Chloride 0,9% USP (normal saline), Injeksi Dextrose 5% USP (D5W), atau larutan Ringer Laktat. Dosis 800 mg : Larutkan 8 mL Caldolor dalam ≥ 200 mL pelarut.

Dosis 400 mg : Larutkan 4 mL Caldolor dalam ≥ 100 mL pelarut.

Amati produk obat parenteral apakah terdapat zat partikel dan perubahan warna sebelum pemberian. Jangan gunakan produk jika terlihat adanya partikel kekeruhan, perubahan warna, atau partikel asing lainnya. Larutan yang telah diencerkan stabil hingga 24 jam pada suhu dibawah 30°C . Penggunaan melampaui 24 jam harus mempertimbangkan manfaat terhadap penilaian risiko. Lama pemberian tidak boleh kurang dari 30 menit.

3.BENTUK SEDIAAN

Caldolor tersedia dalam bentuk vial 800 mg/8mL dosis tunggal.

4.KONTRAINDIKASI

4.1 Hipersensitivitas

Caldolor dikontraindikasikan pada pasien yang diketahui memiliki hipersensitivitas (misalnya reaksi anafilaktoid dan reaksi kulit yang serius) terhadap ibuprofen [lihat Peringatan dan Perhatian (5.7, 5.8)], NSAID lain atau komponen yang terkandung dalam Caldolor.

4.2 Asma dan Reaksi Alergi

Caldolor dikontraindikasikan pada pasien yang pernah mengalami asma, urtikaria, atau reaksi tipe alergi setelah mendapat acetylsalicylic acid atau NSAID lainnya. Pernah dilaporkan adanya reaksi yang jarang terjadi menyerupai anafilaksis fatal terhadap NSAID pada pasien tersebut [lihat Peringatan dan Perhatian (5.7, 5.12)].

4.3 Coronary Artery Bypass Graft (CABG)

Caldolor dikontraindikasikan untuk pengobatan nyeri peri-operatif pada pembedahan *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG) [lihat Peringatan dan Perhatian (5.1)].

4.4 Setelah 30 minggu kehamilan

4.5 Dalam kasus gagal jantung berat

4.6 Dalam kasus gagal hati berat

4.6 Dalam kasus gagal ginjal berat

5.PERINGATAN DAN PERHATIAN

5.1 Terjadinya trombosis kardiovaskular

Uji klinis pada beberapa NSAID COX-2 selektif dan non-selektif hingga durasi tiga tahun telah menunjukkan peningkatan risiko terjadinya trombosis kardiovaskular (CV) yang serius, infark miokard dan stroke, yang dapat berakibat fatal. Semua NSAID, baik COX-2 selektif maupun nonselektif dapat memiliki risiko yang serupa. Pasien dengan penyakit CV atau dengan faktor risiko penyakit CV berisiko lebih besar. Untuk meminimalkan potensi risiko terhadap efek samping kejadian CV pada pasien yang diobati dengan NSAID, maka gunakan dosis efektif terendah sesingkat mungkin. Dokter dan pasien harus tetap waspada terhadap kemungkinan terjadinya efek samping

tersebut, bahkan tanpa adanya gejala CV sebelumnya. Pasien harus diinformasikan mengenai tanda-tanda dan atau gejala-gejala dari efek samping CV serius dan tahapan penanganan jika efek samping terjadi. Pada dua uji klinis terkontrol besar terhadap NSAID COX-2 selektif untuk pengobatan nyeri pada 10-14 hari pertama setelah bedah CABG ditemukan peningkatan insiden kejadian infark miokard dan stroke [lihat Kontraindikasi (4.3)]. Tidak terdapat bukti yang konsisten bahwa penggunaan bersamaan dengan acetylsalicylic acid mengurangi risiko kejadian efek samping trombotik CV yang serius terkait dengan penggunaan NSAID. Penggunaan bersamaan acetylsalicylic acid dan NSAID lain dapat meningkatkan risiko efek samping gastrointestinal serius (GI) [lihat Peringatan dan Perhatian (5.2)].

- 5.2 Efek terhadap gastrointestinal, risiko Ulserasi, Perdarahan, dan Perforasi
- NSAID, termasuk ibuprofen, dapat menyebabkan efek samping GI yang serius meliputi inflamasi, perdarahan, ulserasi, dan perforasi lambung, usus halus, atau usus besar, yang dapat berakibat fatal. Efek samping serius ini dapat terjadi setiap saat, dengan atau tanpa didahului gejala, pada pasien yang diobati dengan NSAID. Hanya satu dari lima pasien yang mengalami efek samping GI bagian atas serius yang mendapat terapi NSAID yang menunjukkan gejala. Ulkus GI bagian atas, perdarahan berat, atau perforasi yang disebabkan oleh NSAID terjadi pada sekitar 1% dari pasien yang diobati selama 3-6 bulan dan sekitar 2-4% dari pasien yang diobati selama satu tahun. Kecenderungan ini terus berlanjut dengan durasi pemakaian NSAID yang lebih lama, meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping GI serius setiap saat selama masa pengobatan. Bagaimanapun, terapi jangka pendek sekalipun bukanlah tanpa risiko. Meresepkan NSAID, termasuk Caldolor, perlu dilakukan dengan sangat berhati-hati pada pasien dengan riwayat ulkus atau perdarahan GI. Pasien dengan riwayat penyakit ulkus peptikum dan atau perdarahan GI yang menggunakan NSAID memiliki peningkatan risiko perdarahan GI sebesar 10 kali lebih besar dibandingkan pasien yang menggunakan NSAID yang tidak memiliki faktor risiko. Faktor lain yang meningkatkan risiko perdarahan GI pada pasien yang diobati dengan NSAID meliputi penggunaan bersamaan dengan kortikosteroid oral atau antikoagulan, pemberian NSAID jangka panjang, merokok, konsumsi alkohol, usia yang lebih tua, dan status kesehatan umum yang buruk. Mayoritas laporan terjadinya efek samping GI fatal yang spontan pada pasien berusia lanjut atau pasien dalam kondisi lemah, oleh karena itu populasi ini perlu mendapatkan perhatian khusus. Untuk meminimalkan potensi risiko kejadian efek samping GI pada pasien yang diobati dengan NSAID, gunakan dosis efektif terendah untuk durasi sesingkat mungkin. Pasien dan dokter harus tetap waspada terhadap tanda dan gejala terjadinya ulserasi dan perdarahan GI selama terapi NSAID dan segera

dilakukan evaluasi tambahan dan penanganan jika dicurigai adanya efek samping GI serius berupa penghentian NSAID hingga dipastikan tidak terdapat efek samping GI yang serius. Untuk pasien berisiko tinggi, dapat dipertimbangkan terapi alternatif selain NSAID.

Penggunaan bersamaan asam asetilsalisilat dan NSAID dapat meningkatkan risiko timbulnya kejadian gastrointestinal yang serius. Pasien terutama pasien lanjut usia yang sebelumnya telah memiliki penyakit gastrointestinal, sebaiknya melaporkan semua gejala pada perut yang tidak biasa (terutama pendarahan gastrointestinal) pada permulaan terapi. Terapi harus dihentikan pada pasien jika terjadi perdarahan gastrointestinal atau terjadi ulserasi saat menggunakan ibuprofen. Pada pasien lanjut usia, pengobatan dengan NSAID menimbulkan peningkatan efek samping (terutama pendarahan gastrointestinal yang berakibat fatal dan perforasi).

5.3 Efek pada hati

Peningkatan satu atau lebih tes fungsi hati dapat terjadi pada hingga 15% pasien yang menggunakan NSAID, termasuk ibuprofen. Kelainan laboratorium ini dapat bertambah, menetap, atau bersifat sementara selama terapi. Peningkatan SGPT atau SGOT yang jelas (sekitar tiga kali atau lebih di atas batas normal) telah dilaporkan pada sekitar 1% pasien dalam uji klinis dengan NSAID. Selain itu, kasus yang jarang terjadi berupa reaksi hati yang berat pernah dilaporkan, meliputi *jaundice*, hepatitis fulminan, nekrosis hati dan gagal hati, beberapa berakibat fatal. Seorang pasien dengan gejala dan atau tanda-tanda yang menunjukkan disfungsi hati, atau dengan nilai-nilai tes fungsi hati yang abnormal, perlu dievaluasi untuk mengetahui adanya reaksi pada hati yang lebih berat selama terapi dengan ibuprofen. Apabila tanda-tanda dan gejala klinis sesuai dengan perkembangan penyakit, atau apabila terjadi manifestasi sistemik (misalnya eosinofilia, ruam, dsb), ibuprofen harus dihentikan.

5.4 Hipertensi

NSAID, termasuk ibuprofen, dapat menyebabkan terjadinya hipertensi baru atau memperburuk hipertensi yang sudah ada, yang dapat berkontribusi pada peningkatan insidensi efek samping CV. Gunakan NSAID, termasuk ibuprofen, dengan hati-hati pada pasien dengan hipertensi. Monitor tekanan darah secara ketat di awal pengobatan NSAID dan selama terapi berlangsung. Pasien yang mendapat ACE inhibitor, thiazide, atau loop diuretic dapat mengalami gangguan respon terhadap terapi ini ketika mendapat NSAID.

5.5 Gagal Jantung Kongestif dan Edema

Retensi cairan dan edema telah diamati pada beberapa pasien yang mendapat NSAID. Gunakan Caldolor dengan hati-hati pada pasien dengan retensi cairan atau gagal jantung.

5.6 Efek pada Ginjal

Hati-hati saat memulai pengobatan dengan Caldolor pada pasien yang diduga mengalami dehidrasi. Pemberian NSAID jangka panjang dapat mengakibatkan nekrosis papila ginjal dan kerusakan ginjal lainnya.

Toksisitas pada ginjal juga terlihat pada pasien dimana prostaglandin ginjal memiliki peranan kompensasi dalam pemeliharaan perfusi ginjal. Pada pasien ini, pemberian NSAID dapat menyebabkan penurunan pembentukan prostaglandin yang bergantung dosis dan sekunder terhadap aliran darah ginjal, yang dapat memicu dekompensasi ginjal yang jelas. Pasien yang paling berisiko terhadap reaksi ini adalah yang dengan gangguan fungsi ginjal, gagal jantung, disfungsi hati, sedang mendapat terapi diuretik atau *ACE inhibitor*, dan berusia lanjut. Penghentian terapi NSAID biasanya diikuti dengan pemulihan keadaan semula sebelum terapi.

Tidak tersedia informasi terhadap penelitian klinis terkontrol mengenai penggunaan Caldolor pada pasien dengan penyakit ginjal lanjut. Jika terapi Caldolor harus dimulai pada pasien dengan penyakit ginjal lanjut, monitor fungsi ginjal pasien secara ketat.

5.7 Reaksi anafilaktoid

Seperti NSAID lainnya, reaksi anafilaktoid dapat terjadi pada pasien yang belum pernah terpapar ibuprofen sebelumnya. Caldolor dikontraindikasikan pada pasien dengan triadacetylsalicylic acid. Kompleks gejala ini biasanya terjadi pada pasien asma yang mengalami rinitis dengan atau tanpa disertai polip hidung, atau yang mengalami bronkospasme berat yang berpotensi fatal setelah mendapat acetylsalicylic acid atau NSAID lainnya [lihat Kontraindikasi (4.2)].

5.8 Reaksi Kulit Serius

NSAID, termasuk ibuprofen, dapat menyebabkan reaksi kulit yang serius seperti dermatitis eksfoliatif, *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS), dan nekrosis epidermal toksik (TEN), yang dapat berakibat fatal. Efek samping serius ini dapat terjadi tanpa peringatan sebelumnya. Informasikan kepada pasien tentang tanda-tanda dan gejala-gejala manifestasi kulit yang serius, serta hentikan pemberian Caldolor bila tampak ruam kulit atau tanda-tanda hipersensitivitas lain.

5.9 Kehamilan

Wanita hamil mulai usia kehamilan 30 minggu sebaiknya menghindari pemakaian Caldolor dan NSAID lainnya karena dapat menyebabkan penutupan dini duktus arteriosus pada janin (8.1)].

5.10 Inflamasi dan Demam terselubung

Aktivitas farmakologis ibuprofen dalam mengurangi demam dan inflamasi dapat menghilangkan tanda-tanda diagnostik untuk mendeteksi adanya komplikasi pada dugaan kondisi nyeri non-infeksi

5.11 Efek pada darah

Caldolor harus diencerkan sebelum digunakan. Pemberian Caldolor tanpa pengenceran dapat menyebabkan hemolisis [lihat Dosis dan Cara Pemberian (2.2)]. Anemia dapat terjadi pada pasien yang mendapat NSAID, termasuk ibuprofen. Hal ini mungkin akibat retensi cairan, kehilangan darah dari saluran cerna sedikit atau banyak, atau efek tidak lengkap dijelaskan pada eritropoiesis. Pada pasien yang mendapatkan NSAID jangka panjang, termasuk ibuprofen, periksa hemoglobin atau hematokrit jika mereka menunjukkan

tanda-tanda atau gejala anemia atau kehilangan darah. NSAID menghambat agregasi platelet dan memperpanjang waktu perdarahan pada beberapa pasien. Tidak seperti acetylsalicylic acid, efeknya terhadap fungsi trombosit secara kuantitatif berkurang beratnya, durasi lebih singkat, dan reversibel. Hati-hati memantau pasien yang dapat terpengaruh oleh perubahan dalam fungsi platelet, seperti yang dengan gangguan pembekuan darah atau pasien yang sedang mendapat antikoagulan.

5.12 Asma

Pasien dengan asma mungkin sensitif terhadap acetylsalicylic acid. Penggunaan acetylsalicylic acid pada pasien dengan asma yang sensitif acetylsalicylic acid berkaitan dengan bronkospasme berat yang dapat berakibat fatal. Karena reaktivitas silang antara acetylsalicylic acid dan NSAID telah dilaporkan pada pasien asma yang sensitif acetylsalicylic acid, termasuk bronkospasme, maka Caldolor dikontraindikasikan pada pasien ini dan harus digunakan dengan hati-hati pada semua pasien asma.

5.13 Efek pada mata

Penglihatan kabur atau hilang, skotoma, dan perubahan penglihatan warna telah dilaporkan pada penggunaan ibuprofen oral. Hentikan ibuprofen jika pasien mengeluhkan hal ini, dan rujuk pasien untuk mendapat pemeriksaan mata yang meliputi pemeriksaan lapangan pandang sentral dan penglihatan warna.

5.14 Meningitis aseptik

Meningitis aseptik dengan demam dan koma telah diamati pada pasien yang mendapat terapi ibuprofen oral. Meskipun hal ini lebih mungkin terjadi pada pasien dengan lupus eritematosus sistemik dan penyakit terkait jaringan ikat, namun terdapat laporan kejadian pada pasien tanpa penyakit kronis yang mendasarinya. Jika muncul tanda-tanda atau gejala meningitis pada pasien yang mendapat ibuprofen, pertimbangkan apakah tanda-tanda atau gejala-gejala itu berhubungan dengan terapi ibuprofen.

5.15 Pemantauan

Karena ulserasi saluran pencernaan yang serius dan perdarahan dapat terjadi tanpa gejala peringatan, dokter harus memantau tanda-tanda atau gejala-gejala adanya perdarahan GI.

Pasien dengan pengobatan NSAID jangka panjang harus diperiksa hitung darah lengkap dan profil kimia darah secara berkala. Jika tanda-tanda dan gejala klinis konsisten dengan perkembangan penyakit hati atau ginjal, terjadi manifestasi sistemik (misalnya eosinofilia, ruam), atau kelainan tes fungsi hati menetap atau memburuk, hentikan Caldolor.

6. EFEK SAMPING

Efek samping serius berikut juga dibahas pada beberapa bagian lain dari informasi produk:

- Kejadian trombotik kardiovaskular [lihat Kotak Peringatan dan Perhatian (5.1)]
- Efek gastrointestinal [lihat Kotak Peringatan dan Peringatan dan Perhatian (5.2)]

- Efek pada hati [lihat Peringatan dan Perhatian (5.3)]
- Hipertensi [lihat Peringatan dan Perhatian (5.4)]
- Gagal jantung kongestif dan edema [lihat Peringatan dan Perhatian (5,5)]
- Efek pada ginjal [lihat Peringatan dan Perhatian (5.6)]
- Reaksi anafilaktoid [lihat Peringatan dan Perhatian (5.7)]
- Reaksi kulit yang serius [lihat Peringatan dan Perhatian (5.8)]
- Gangguan sistem darah dan limfa : anemia, leukopenia, trombositopenia
- Gangguan telinga dan labirin : sakit pada telinga
- Gangguan endokrin : insufisiensi adrenal
- Gangguan gastrointestinal : rasa tidak nyaman pada perut, sakit pada perut, sakit pada perut bagian atas, konstipasi, mulut kering, dispesia, penyakit refluks gastroesofagus, ileus, mual, muntah, perut kembung.
- Gangguan umum dan kondisi tempat pemberian : nyeri dada, edema perifer, peradangan, memar pada tempat penyuntikan, ekstrasvasasi tempat penyuntikan, iritasi tempat penyuntikan, nyeri tempat penyuntikan, pembengkakan pada tempat penyuntikan, kegagalan multi-organ.
- Gangguan sistem imun : hipersensitifitas
- Infeksi dan infestation : selulit, infeksi jamur pada saluran kencing, infeksi mikotik vulvovaginal.
- Cedera, keracunan dan komplikasi prosedural: anemia pasca operasi, infeksi luka pasca operasi, nyeri prosedural, komplikasi luka.
- Hasil laboratorium : albumin darah menurun, kreatinin darah meningkat, glukosa darah meningkat, tekanan darah meningkat, tes darah tidak normal, napas tidak normal, peningkatan enzim hati, tes fungsi hati abnormal, saturasi oksigen menurun, jumlah trombosit menurun, output urin menurun, penurunan hemoglobin.
- Gangguan metabolisme dan nutrisi : asidosis, hiperglikemia, hipoglikemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipokalemia
- Gangguan muskuloskeletal dan jaringan ikat: arthralgia, nyeri punggung, nyeri leher, nyeri ekstremitas
- Gangguan sistem saraf : pusing, sakit kepala, hypoesthesia, sinkop, tremor, insomnia.
- Gangguan psikiatrik : agitasi, kecemasan, kebingungan, disorientasi
- Gangguan ginjal dan kandung kemih: hematuria, gagal ginjal akut, retensi urin.
- Gangguan pernafasan, toraks dan mediastinal: batuk, dyspnea, epistaxis, hidung tersumbat, edema faring, nyeri pharyngolaryngeal, emboli pulmonal, edema paru, depresi pernafasan, gagal napas, sindrom apnea tidur, mengi.
- Gangguan kulit dan jaringan subkutan: selulitis, ulkus dekubitus, dermatitis alergi, hiperhidrosis, ruam.
- Prosedur bedah dan medis: drainase luka.
- Gangguan vaskular: trombosis vena dalam, hematoma, perdarahan luka.

Reaksi efek samping yang paling umum dilaporkan dalam penelitian klinis adalah mual, kembung, muntah, dan sakit kepala.

Alasan paling umum untuk penghentian akibat efek samping dalam uji klinis terkontrol Caldolor adalah pruritus (<1%).

6.1 Penelitian Klinis

Karena uji klinis dilakukan pada kondisi yang sangat beragam, angka kejadian efek samping yang diamati dalam uji klinis obat tidak dapat dibandingkan secara langsung dengan angka kejadian efek samping dalam uji klinis untuk obat lain dan mungkin tidak mencerminkan angka kejadian dalam praktik. Pada tahap klinis, 560 pasien mendapat Caldolor, 438 pasien dengan nyeri dan 122 pasien dengan demam. Pada penelitian terhadap nyeri, Caldolor mulai diberikan selama pembedahan dengan dosis 400 mg atau 800 mg setiap enam jam hingga tiga hari. Pada penelitian terhadap demam, Caldolor diberikan dengan dosis 100 mg, 200 mg, atau 400 mg setiap empat atau enam jam hingga 3 hari.

Reaksi efek samping yang paling sering terjadi dengan pemberian ibuprofen oral adalah pada gastrointestinal. Penelitian Nyeri

Angka insidensi efek samping yang tercantum dalam tabel berikut bersumber dari penelitian klinis *multicenter*, terkontrol pada pasien pasca bedah yang membandingkan Caldolor dengan plasebo pada pasien yang juga mendapatkan morfin untuk pengobatan nyeri pasca bedah.

Tabel 1: Jumlah Pasien dengan Efek Samping $\geq 3\%$ pada kelompok yang mendapat Caldolor untuk Pengobatan Nyeri *

Efek samping	Caldolor		Plasebo (N=287)
	400 mg (N=134)	800 mg (N=304)	
Setiap reaksi	118 (88%)	260 (86%)	258 (90%)
Mual	77 (57%)	161 (53%)	179 (62%)
Muntah	30 (22%)	46 (15%)	50 (17%)
Kembung	10 (7%)	49 (16%)	44 (15%)
Sakit kepala	12 (9%)	35 (12%)	31 (11%)
Perdarahan	13 (10%)	13 (4%)	16 (6%)
Pusing	8 (6%)	13 (4%)	5 (2%)
Edema perifer	1 (<1%)	9 (3%)	4 (1%)
Retensi urin	7 (5%)	10 (3%)	10 (3%)
Anemia	5 (4%)	7 (2%)	6 (2%)
Penurunan hemoglobin	4 (3%)	6 (2%)	3 (1%)
Dispepsia	6 (4%)	4 (1%)	2 (<1%)
Perdarahan luka	4 (3%)	4 (1%)	4 (1%)
Rasa tidak nyaman di perut	4 (3%)	2 (<1%)	0
Batuk	4 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Hipokalemia	5 (4%)	3 (<1%)	8 (3%)

* Semua pasien mendapatkan morfin secara bersamaan selama penelitian.

6.2 Efek pada Kemampuan untuk Menggerakkan dan Menggunakan Mesin

Caldolor dapat menyebabkan pusing, kelesuan, kelelahan dan gangguan penglihatan. Dalam kasus melihat efek buruk ini, pasien harus diperingatkan untuk tidak mengemudi dan menggunakan mesin.

7. INTERAKSI OBAT

7.1 Acetylsalicylic acid

Ketika ibuprofen diberikan bersamaan dengan acetylsalicylic acid, ikatan protein ibuprofen berkurang, meskipun bersihan ibuprofen bebas tidak berubah. Signifikansi klinis interaksi ini tidak diketahui, namun, seperti NSAID lainnya, pemberian Caldolor bersamaan dengan acetylsalicylic acid secara umum tidak dianjurkan karena potensi terjadinya efek samping meningkat.

7.2 Antikoagulan

Warfarin dan NSAID memberikan efek yang sinergis terhadap efek samping perdarahan GI, sehingga penggunaan kedua obat bersamaan memiliki risiko perdarahan GI serius yang lebih tinggi dibandingkan penggunaan salah satu obat saja [lihat Peringatan dan Perhatian (5.2)]. - Menggunakan NSAID dengan warfarin dikaitkan dengan perdarahan serius yang kadang-kadang fatal. Mekanisme interaksi ini tidak diketahui tetapi dianggap bahwa ulserasi gastrointestinal distimulasi oleh penggunaan NSAID atau peningkatan efek obat NSAID terhadap penghambatan fungsi trombosit dengan efek antikoagulan warfarin yang menyebabkan situasi ini.

7.3 ACE Inhibitor

Antihipertensi (ACE Inhibitor, angiotensin receptor blocker, beta-blocker, diuretik dan obat yang digunakan pada hipertensi pulmonal (antagonis reseptor endotelin, bosentan). NSAID dapat mengurangi efek antihipertensi dari inhibitor ACE. Jadi kombinasi ini harus diterapkan dengan sangat hati-hati untuk pasien dengan gagal ginjal terutama pasien lanjut usia Setelah pengobatan kombinasi dimulai dan selama pengobatan, pasien harus cukup terhidrasi dengan interval yang tepat dan fungsi ginjal harus dikontrol.

7.4 Diuretik

Penelitian klinis dan evaluasi post-marketing menunjukkan bahwa ibuprofen dapat mengurangi efek natriuretik dari furosemide dan thiazide pada beberapa pasien. Respons ini dikaitkan dengan penghambatan sintesis prostaglandin ginjal. Selama terapi bersamaan dengan NSAID, amati pasien secara ketat terhadap adanya tanda-tanda gagal ginjal, serta untuk memastikan efektivitas diuretik [lihat Peringatan dan Perhatian (5.6)]. Diuretik (tiazid, diuretik tipe tiazid dan loop diuretik) dapat meningkatkan risiko nefrotoksitas NSAID. Terapi bersamaan dengan NSAID dapat mengurangi efek antihipertensi tiazid.

7.5 Litium

NSAID menyebabkan peningkatan kadar litium plasma dan penurunan bersihan litium ginjal. Konsentrasi minimal rata-rata litium meningkat 15%, dan klirens lithium ginjal menurun sebesar 20%. Hal ini disebabkan oleh penghambatan sintesis prostaglandin ginjal oleh NSAID. Jadi, ketika NSAID dan lithium yang diberikan bersamaan, amati pasien secara ketat untuk tanda-tanda toksisitas lithium.

7.6 Metotreksat

NSAID telah dilaporkan menghambat akumulasi methotrexate pada irisan ginjal kelinci secara kompetitif. Hal ini menunjukkan bahwa NSAID dapat meningkatkan toksisitas Metotreksat. Hati-hati menggunakan NSAID bersamaan dengan metotreksat.

7.7 Antagonis reseptor H2

Pemberian simetidin atau ranitidin bersamaan dengan ibuprofen tidak memberikan efek yang berpengaruh pada konsentrasi serum ibuprofen.

7.8 Agen antiplatelet dan penghambat reuptake serotonin selektif (SSRI)

Dapat meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal

7.9 Kortikosteroid

Ketika menggunakan NSAID, risiko perdarahan dan ulserasi gastrointestinal meningkat. Untuk menghindari eksaserbasi penyakit atau gagal ginjal, saat ibuprofen ditambahkan ke program perawatan pasien. Untuk pasien dengan pengobatan kortikosteroid jangka panjang, penghentian secara perlahan lebih baik dari pada berhenti dengan tiba-tiba.

7.10 Aminoglikosida

NSAID dapat menurunkan ekskresi aminoglikosida.

7.11 Glikosida Jantung

NSAID dapat memperburuk gagal jantung, mengurangi laju filtrasi glomerulus dan meningkatkan kadar glikosida jantung plasma. Penggunaan pada pasien yang diobati dengan glikosida jantung harus lebih diperhatikan.

7.12 Cyclosporin atau Tacrolimus

Peningkatan risiko nefrotoksitas bila digunakan dengan NSAID

7.13 Mifepristone

NSAID tidak boleh digunakan selama 8 - 12 hari setelah pemberian mifepristone. NSAID dapat mengurangi efek mifepristone. Data Quinolone Antibiotik Quinolone pada hewan menunjukkan bahwa NSAID dapat meningkatkan risiko kejang yang terkait dengan antibiotik Quinolone. Pasien yang memakai NSAID dan quinolone mungkin memiliki peningkatan risiko mengalami kejang.

7.14 Zidovudine

Peningkatan risiko toksisitas hemotologis ketika NSAID diberikan dengan Zidovudine. Terdapat bukti peningkatan risiko hemarthrosis dan hematoma pada pasien HIV (+) hemofilia yang menerima pengobatan bersamaan dengan Zidovudine dan Ibuprofen

7.15 Alkohol

Hindari penggunaan Ibuprofen dan Alkohol bersama-sama karena meningkatkan risiko efek samping gastrointestinal yang serius seperti perdarahan

8. PENGGUNAAN DALAM POPULASI KHUSUS

8.1 Kehamilan

Wanita yang memiliki potensi untuk melahirkan anak / kontrol kelahiran (kontrasepsi): dalam kasus penggunaan Ibuprofen pada wanita yang berencana untuk hamil atau pada wanita hamil trimester pertama atau kedua, perencanaan dosis yang akan diberikan harus menjadi dosis efektif terendah untuk durasi terpendek yang memungkinkan.

Efek teratogenik – Kategori kehamilan C sebelum usia kehamilan 30 minggu, Kategori D mulai usia kehamilan 30 minggu.

Mulai usia kehamilan 30 minggu, Caldolor, dan NSAID lainnya, harus dihindari oleh wanita hamil karena dapat terjadi penutupan dini duktus arteriosus pada janin. Caldolor dapat membahayakan janin bila diberikan kepada wanita hamil mulai usia kehamilan 30 minggu. Tidak ada studi terkontrol yang memadai pada wanita hamil. Sebelum usia kehamilan 30 minggu, Caldolor dapat digunakan selama kehamilan hanya apabila manfaat lebih besar daripada potensi risiko terhadap janin. Penelitian reproduksi yang dilakukan pada tikus dan kelinci tidak menunjukkan bukti adanya gangguan perkembangan janin.

8.2 Persalinan

Efek dari Caldolor pada wanita hamil saat masa persalinan belum diketahui. Dalam penelitian tikus, penggunaan NSAID maternal, seperti halnya obat lain yang diketahui menghambat sintesis prostaglandin, dapat meningkatkan kejadian distosia dan persalinan tertunda, serta penurunan kelangsungan hidup.

8.3 Ibu Menyusui

Tidak diketahui apakah obat ini diekskresikan dalam air susu ibu. Karena banyak obat yang diekskresikan dalam air susu ibu dan karena potensi efek samping yang serius pada bayi, perlu dibuat keputusan untuk menghentikan kegiatan menyusui atau menghentikan pemberian obat, dengan mempertimbangkan pentingnya obat untuk ibu.

8.4 Anak-anak

Keamanan dan efektivitas Caldolor untuk penanganan nyeri dan pengurangan demam belum diketahui pada pasien anak-anak usia di bawah 17 tahun.

8.5 Usia lanjut

Penelitian klinis Caldolor tidak menyertakan jumlah subjek berusia ≥ 65 tahun yang cukup untuk menentukan apakah terdapat respons yang berbeda dibandingkan subjek yang lebih muda. Pemilihan dosis untuk pasien berusia lanjut perlu dilakukan secara berhati-hati, biasanya dimulai dari kisaran dosis terapi terendah dengan mempertimbangkan frekuensi yang lebih besar terdapatnya penurunan fungsi hati, ginjal, atau jantung, dan penyakit penyerta atau terapi bersamaan dengan obat lainnya. Pasien usia lanjut lebih berisiko mengalami efek samping GI yang serius.

8.6 Gagal ginjal / hati

Seharusnya tidak digunakan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal / hati.

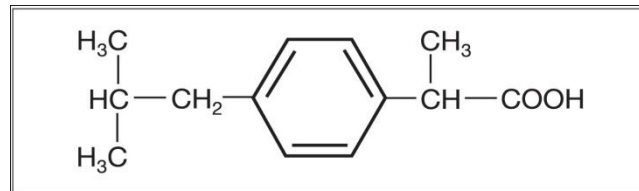
9. OVERDOSIS

Tanda-tanda dan gejala berikut ini terjadi setelah penggunaan ibuprofen oral dengan dosis berlebih: nyeri perut, mual, muntah, mengantuk, dan pusing. Tidak terdapat prosedur khusus untuk penanganan overdosis akut dari Caldolor. Antidot untuk ibuprofen belum diketahui. Dalam kasus overdosis, hentikan terapi Caldolor dan bawa segera pasien ke rumah sakit untuk dilakukan prosedur medis penanganan keracunan obat.

10. DESKRIPSI

Caldolor mengandung bahan aktif ibuprofen, (RS) ($\pm$) -2 - (isobutylphenyl) propionic acid. Ibuprofen merupakan serbuk putih dengan titik lebur 75-78°C dan berat molekul

206,28. Formula struktur ibuprofen adalah seperti gambar di bawah ini:



Setiap 1 mL larutan mengandung 100 mg ibuprofen dalam Water for Injection, USP. Produk ini juga mengandung 78 mg/mL arginine dengan rasio molar arginine : ibuprofen 0,92:1. pH larutan sekitar 7,6.

Caldolor steril dan hanya diindikasikan untuk pemberian intravena.

11. FARMAKOLOGI KLINIS

11.1 Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja ibuprofen, seperti NSAID lainnya, belum sepenuhnya dipahami, tetapi mungkin berkaitan dengan penghambatan sintesis prostaglandin. Caldolor memiliki aktivitas anti-inflamasi, analgesik.

11.2 Farmakokinetik

Ibuprofen adalah campuran [-] R-dan [+] S-isomer. Penelitian in vivo dan in vitro menunjukkan bahwa [+] S-isomer bertanggung jawab untuk aktivitas klinis. Bentuk [-] R-, sementara dianggap inaktif secara farmakologi, secara perlahan dan tidak seluruhnya ($\sim 60\%$) diubah menjadi bentuk [+] S aktif pada orang dewasa. [-] R-isomer berfungsi sebagai penampung yang beredar untuk mempertahankan kadar obat aktif. Parameter farmakokinetik

Caldolor disajikan di bawah ini.		
Tabel 3: Parameter farmakokinetik Ibuprofen Intravena		
	Caldolor 400 mg* Rata-rata (CV%)	Caldolor 800 mg* Rata-rata (CV%)
Jumlah pasien	12	12
AUC (mcg·jam/mL)	109.3 (26.4)	192.8 (18.5)
C _{max} (mcg/mL)	39.2 (15.5)	72.6 (13.2)
KEL (1/jam)	0.32 (17.9)	0.29 (12.8)
T _{1/2} (jam)	2.22 (20.1)	2.44 (12.9)

AUC = Area under the curve (Area di bawah kurva)

C_{max} = Konsentrasi puncak plasma

CV = Koefisien Variasi

KEL = Laju eliminasi pertama konstan

T_{1/2} = Waktu paruh eliminasi

* = Waktu infus 60 menit

Ibuprofen, seperti NSAID lain pada umumnya, terikat kuat dengan protein ($> 99\%$ protein berikatan dengan 20 mcg/mL). Ikatan protein ini merupakan ikatan jenuh, dan pada konsentrasi > 20 mcg/mL berupa ikatan nonlinier. Berdasarkan keterangan dosis oral, terdapat perubahan pada volume distribusi ibuprofen terkait faktor usia atau adanya demam.

12. PENELITIAN KLINIS

12.1 Analgesia (Nyeri)

Pengaruh Caldolor pada nyeri akut dievaluasi dalam dua studi terkontrol, berpembandingan-plasebo, tersamar-

ganda, acak, multicenter. Dalam sebuah penelitian terhadap wanita yang menjalani histerektomi abdominal elektif, 319 pasien secara acak diberikan Caldolor 800 mg atau plasebo setiap 6 jam (dimulai saat pembedahan) dan morfin diberikan berdasarkan kebutuhan mendasar. Khasiat ditunjukkan dengan penurunan secara bermakna terhadap konsumsi morfin rata-rata selama 24 jam pada pasien yang menerima Caldolor dibandingkan dengan mereka yang menerima plasebo (masing-masing 47 mg dan 56 mg). Relevansi klinis dari temuan ini didukung oleh penurunan intensitas nyeri lebih besar selama 24 jam pada pasien yang mendapat Caldolor, meskipun morfin tersedia sebagai kebutuhan mendasar. Dalam sebuah penelitian terhadap pasien yang menjalani pembedahan abdominal atau ortopedi elektif, 406 pasien (87 pria, 319 wanita) secara acak menerima Caldolor 400 mg, Caldolor 800 mg, atau plasebo yang diberikan setiap 6 jam (mulai saat pembedahan), dan morfin sebagai kebutuhan dasar. Penelitian ini gagal menunjukkan perbedaan hasil secara bermakna antara pasien yang menerima Caldolor 800 mg atau 400 mg dan plasebo, meskipun ada kecenderungan kesukaan terhadap pengobatan aktif.

13. BENTUK SEDIAAN DAN KEMASAN

Caldolor tersedia dalam bentuk :
800 mg/8 mL (100 mg/mL) Dus, 5 vial
No reg DKI.....

14. PENYIMPANAN DAN PENANGANAN

Simpan dibawah suhu 30°C . Sumbat dalam vial Caldolor tidak mengandung lateks karet alam, karet alam kering, atau campuran karet alam.

15. INFORMASI KONSULTASI PASIEN

Pasien harus diberitahu tentang informasi berikut sebelum memulai terapi dengan NSAID.

15.1 Efek Kardiovaskular

Ibuprofen, seperti NSAID lainnya, dapat mengakibatkan kejadian CV serius seperti infark miokard atau stroke, yang dapat menyebabkan rawat inap dan bahkan kematian. Meskipun kejadian CV yang serius dapat terjadi tanpa gejala peringatan, sarankan pasien untuk waspada untuk tanda-tanda dan gejala nyeri dada, sesak napas, kelemahan, dan gangguan berbicara, dan meminta nasihat medis ketika mengamati adanya tanda-tanda atau gejala. Menginformasikan pasien tentang pentingnya penanganan lebih lanjut untuk hal ini.[lihat Peringatan dan Perhatian (5.1)].

15.2 Efek gastrointestinal

Ibuprofen, seperti NSAID lainnya, dapat menyebabkan ketidaknyamanan GI dan, jarang, efek samping GI serius seperti ulkus dan perdarahan, yang dapat mengakibatkan rawat inap dan bahkan kematian. Meskipun ulserasi saluran pencernaan yang serius dan perdarahan dapat terjadi tanpa gejala peringatan, sarankan pasien untuk waspada untuk tanda-tanda dan gejala ulserasi dan perdarahan, dan untuk meminta nasihat medis ketika mengamati adanya tanda-tanda

atau gejala berupa nyeri epigastrium, dispepsia, melen, dan hematemesis. Menginformasikan pasien tentang pentingnya penanganan lebih lanjut untuk hal ini.[lihat Peringatan dan Perhatian (5.2)].

15.3 Hepatotoksitas

Menginformasikan pasien tanda-tanda peringatan dan gejala hepatotoksitas (misalnya, mual, rasa lelah, lesu, pruritus, *jaundice*, nyeri kuadran kanan atas, dan gejala seperti flu). Instruksikan pasien untuk menghentikan terapi dengan Caldolor dan mencari penanganan medis segera jika terdapat salah satu gejala tersebut. [lihat Peringatan dan Perhatian (5.3)].

15.4 Efek Samping pada Kulit

Ibuprofen, seperti NSAID lainnya, dapat menyebabkan efek samping serius pada kulit seperti dermatitis eksfoliatif, SJS dan TEN, yang dapat mengakibatkan rawat inap dan bahkan kematian. Meskipun reaksi kulit yang serius dapat terjadi tanpa peringatan, sarankan pasien untuk waspada untuk tanda-tanda dan gejala ruam kulit dan lepuhan, demam, atau tanda-tanda lain dari hipersensitivitas seperti gatal, dan meminta nasihat medis ketika mengamati adanya tanda-tanda atau gejala. Sarankan pasien untuk menghentikan Caldolor segera jika mereka mengalami ruam, dan untuk menghubungi dokter sesegera mungkin [lihat Peringatan dan Perhatian (5.8)].

15.5 Kenaikan Berat Badan dan Edema

Sarankan pasien untuk segera melaporkan kepada dokter, jika muncul tanda-tanda atau gejala berat badan naik yang tidak dapat dijelaskan atau edema selama pengobatan dengan Caldolor [lihat Peringatan dan Perhatian (5,5)].

15.6 Reaksi anafilaktoid

Menginformasikan pasien tanda-tanda reaksi anafilaktoid (misalnya kesulitan bernafas, pembengkakan wajah atau tenggorokan). Jika ini terjadi, terapi harus dihentikan dan penanganan medis dilakukan. [lihat Peringatan dan Perhatian (5.7)].

15.7 Efek Selama Kehamilan

Mulai usia kehamilan 30 minggu, Caldolor dan NSAID lainnya harus dihindari oleh wanita hamil karena dapat terjadi penutupan dini duktus arteriosus pada janin [lihat Penggunaan Pada Populasi Tertentu (8.1)].

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh:

Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk
Germany

Untuk :

Cumberland Pharmaceuticals Inc
2525 West End Avenue, Suite 950
Nashville, Tennessee 37203

Diimpor oleh:

PT. Ethica Industri Farmasi
Bekasi - Indonesia

**CALDOLOR
IBUPROFEN
Injection 100 mg/ml**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF SERIOUS CARDIOVASCULAR AND GASTROINTESTINAL EVENTS

Cardiovascular Risk

- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may increase the risk of serious cardiovascular (CV) thrombotic events, myocardial infarction, and stroke, which can be fatal. This risk may increase with duration of use. Patients with cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease may be at greater risk [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Caldolor is contraindicated for the treatment of peri-operative pain in the setting of coronary artery bypass graft (CABG) surgery [see *Contraindications (4.3)* and *Warnings and Precautions (5.1)*].

Gastrointestinal Risk

- NSAIDs increase the risk of serious gastrointestinal (GI) adverse events including bleeding, ulceration, and perforation of the stomach or intestines, which can be fatal. These events can occur at any time during use and without warning symptoms. Elderly patients are at greater risk for serious gastrointestinal events [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

Caldolor (ibuprofen) is indicated in adults for the management of acute moderate to severe pain as in an adjunct to intravenous opioid analgesic where an intravenous route of administration is considered clinically necessary.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Use the lowest effective dose for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals [see *Warnings and Precautions (5)*]. After observing the response to initial therapy with Caldolor, the dose and frequency should be adjusted to suit an individual patient's needs. Do not exceed 3200 mg total daily dose. The highest recommended dose is 2400 mg daily. Injection should be used in one patient on one occasion only. It contains no antimicrobial preservatives. Unused solution should be discarded.

To reduce the risk of renal adverse reactions, patients must be well hydrated prior to administration of Caldolor.

2.1 Analgesia (Pain)

Administer 400 mg to 800 mg intravenously every 6 hours as necessary. Infusion time must be no less than 30 minutes.

2.2 Preparation and Administration

Caldolor **must be diluted** prior to intravenous infusion. Dilute to a final concentration of 4 mg/mL or less. Appropriate diluents include 0.9% Sodium Chloride Injection USP (normal saline), 5% Dextrose Injection USP (D5W), or Lactated Ringers Solution.

- 800 mg dose: Dilute 8 mL of Caldolor in no less than 200 mL of diluent.
- 400 mg dose: Dilute 4 mL of Caldolor in no less than 100 mL of diluent.

Visually inspect parenteral drug products for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If visibly opaque particles,

discoloration or other foreign particulates are observed, the solution should not be used.

Diluted solutions are stable for up to 24 hours at temperature below 30° C) and away from light. Similarly, going beyond 24 hours must be justified based on going benefits over risks assessment

Infusion time must be no less than 30 minutes.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Caldolor is available as a 800 mg/8 mL single-dose vial (100 mg/mL).

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Hypersensitivity

Caldolor is contraindicated in patients with known hypersensitivity (e.g., anaphylactoid reactions and serious skin reactions) to ibuprofen [see *Warnings and Precautions (5.7, 5.8)*] to other non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) or any component of Caldolor.

4.2 Asthma and Allergic Reactions

Caldolor is contraindicated in patients who have experienced asthma, urticaria, or allergic-type reactions after taking acetylsalicylic acid or other NSAIDs. Severe, rarely fatal anaphylactic-like reactions to NSAIDs have been reported in such patients [see *Warnings and Precautions (5.7)*]

4.3 Coronary Artery Bypass Graft (CABG)

Caldolor is contraindicated for the treatment of peri-operative pain in the setting of coronary artery bypass graft (CABG) surgery [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

4.4 After 30 weeks gestation

4.5 In case of severe heart failure

4.6 In case of severe liver failure

4.7 In case of severe kidney failure

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cardiovascular Thrombotic Events

Clinical trials of several COX-2 selective and nonselective NSAIDs of up to three years duration have shown an increased risk of serious cardiovascular (CV) thrombotic events, myocardial infarction and stroke, which can be fatal. All NSAIDs, both COX-2 selective and nonselective, may have a similar risk. Patients with known CV disease or risk factors for CV disease may be at greater risk. To minimize the potential risk for an adverse CV event in patients treated with an NSAID, use the lowest effective dose for the shortest duration possible. Physicians and patients should remain alert for the development of such events, even in the absence of previous CV symptoms. Patients should be informed about the signs and/or symptoms of serious CV events and the steps to take if they occur.

Two large, controlled clinical trials of a COX-2 selective NSAID for the treatment of pain in the first 10-14 days following CABG surgery found an increased incidence of myocardial infarction and stroke [see *Contraindications (4.3)*]. There is no

consistent evidence that concurrent use of acetylsalicylic acid mitigates the increased risk of serious CV thrombotic events associated with NSAID use. The concurrent use of acetylsalicylic acid and an NSAID does increase the risk of serious gastrointestinal (GI) events [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

5.2 Gastrointestinal Effects: Risk of Ulceration, Bleeding, and Perforation

NSAIDs, including ibuprofen, can cause serious GI adverse events including inflammation, bleeding, ulceration, and perforation of the stomach, small intestine, or large intestine, which can be fatal. These serious adverse events can occur at any time, with or without warning symptoms, in patients treated with NSAIDs. Only one in five patients who develop a serious upper GI adverse event on NSAID therapy is symptomatic. Upper GI ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in approximately 1% of patients treated for 3-6 months and in about 2-4% of patients treated for one year. These trends continue with longer duration of use, increasing the likelihood of developing a serious GI event at some time during the course of therapy. However, even short-term therapy is not without risk.

Prescribe NSAIDs, including Caldolor, with extreme caution in those with a prior history of ulcer disease or GI bleeding. Patients with a prior history of peptic ulcer disease and/or GI bleeding who use NSAIDs have a greater than 10-fold increased risk for developing a GI bleed compared to treated patients with neither of these risk factors. Other factors that increase the risk of GI bleeding in patients treated with NSAIDs include concomitant use of oral corticosteroids or anticoagulants, longer duration of NSAID therapy, smoking, use of alcohol, older age, and poor general health status. Most reports of spontaneous fatal GI events are in elderly or debilitated patients, and therefore special care should be taken in treating this population.

To minimize the potential risk for an adverse GI event in patients treated with an NSAID, use the lowest effective dose for the shortest possible duration. Patients and physicians should remain alert for signs and symptoms of GI ulcerations and bleeding during NSAID therapy and promptly initiate additional evaluation and treatment if a serious GI event is suspected. This should include discontinuation of the NSAID until a serious GI adverse event is ruled out. For high-risk patients, alternate therapies that do not involve NSAIDs should be considered.

The concurrent use of acetylsalicylic acid and an NSAID does increase the risk of serious gastrointestinal (GI) events. Patients especially elderly patients who had a gastrointestinal disease in past, should report any extraordinary abdominal symptom (especially gastrointestinal bleeding) at the beginning of the treatment. Treatment should be stopped at patients if gastrointestinal bleeding or ulceration develops while taking ibuprofen. In elderly patients, increasing adverse

reaction (especially fatal gastrointestinal bleeding and perforation) to NSAIDs medications exists.

5.3 Hepatic Effects

Borderline elevations of one or more liver tests may occur in up to 15% of patients taking NSAIDs, including ibuprofen. These laboratory abnormalities may progress, may remain unchanged, or may be transient with continuing therapy. Notable elevations of ALT or AST (approximately three or more times the upper limit of normal) have been reported in approximately 1% of patients in clinical trials with NSAIDs. In addition, rare cases of severe hepatic reactions have been reported, including jaundice, fulminant hepatitis, liver necrosis and hepatic failure, some with fatal outcomes. A patient with symptoms and/or signs suggesting liver dysfunction, or with abnormal liver test values, should be evaluated for evidence of the development of a more severe hepatic reaction while on therapy with ibuprofen. If clinical signs and symptoms consistent with liver disease develop, or if systemic manifestations occur (e.g., eosinophilia, rash, etc.), ibuprofen should be discontinued.

5.4 Hypertension

NSAIDs, including ibuprofen, can lead to onset of new hypertension or worsening of pre-existing hypertension, either of which may contribute to the increased incidence of CV events. Use NSAIDs, including ibuprofen, with caution in patients with hypertension. Monitor blood pressure closely during the initiation of NSAID treatment and throughout the course of therapy.

Patients taking ACE inhibitors, thiazides, or loop diuretics may have impaired response to these therapies when taking NSAIDs.

5.5 Congestive Heart Failure and Edema

Fluid retention and edema have been observed in some patients taking NSAIDs. Use Caldolor with caution in patients with fluid retention or heart failure.

5.6 Renal Effects

Use caution when initiating treatment with Caldolor in patients with considerable dehydration.

Long-term administration of NSAIDs has resulted in renal papillary necrosis and other renal injury. Renal toxicity has also been seen in patients in whom renal prostaglandins have a compensatory role in the maintenance of renal perfusion. In these patients, administration of an NSAID may cause a dose dependent reduction in prostaglandin formation and, secondarily, in renal blood flow, which may precipitate overt renal decompensation. Patients at greatest risk of this reaction are those with impaired renal function, heart failure, liver dysfunction, those taking diuretics or ACE inhibitors, and the elderly. Discontinuation of NSAID therapy is usually followed by recovery to the pretreatment state.

No information is available from controlled clinical studies regarding the use of Caldolor in patients with advanced renal disease. If Caldolor therapy must be initiated in patients with advanced renal disease, closely monitor the patient's renal function.

5.7 Anaphylactoid Reactions

As with other NSAIDs, anaphylactoid reactions may occur in patients without known prior exposure to ibuprofen. Caldolor is contraindicated in patients with the acetylsalicylic acid triad. This symptom complex typically occurs in asthmatic patients who experience rhinitis with or without nasal polyps, or who exhibit severe, potentially fatal bronchospasm after taking acetylsalicylic acid or other NSAIDs [see *Contraindications* (4.2)].

5.8 Serious Skin Reactions

NSAIDs, including ibuprofen, can cause serious skin adverse reactions such as exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson Syndrome (SJS), and toxic epidermal necrolysis (TEN), which can be fatal. These serious events may occur without warning. Inform patients about the signs and symptoms of serious skin manifestations, and to discontinue Caldolor at the first appearance of skin rash or any other sign of hypersensitivity.

5.9 Pregnancy

Starting at 30 weeks gestation, Caldolor, and other NSAIDs, should be avoided by pregnant women as premature closure of the ductus arteriosus in the fetus may occur [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

5.10 Masking Inflammation and Fever

The pharmacological activity of ibuprofen in reducing fever and inflammation may diminish the utility of these diagnostic signs in detecting complications of presumed noninfectious, painful conditions.

5.11 Hematological Effects

Caldolor must be diluted prior to use. Infusion of the drug product without dilution can cause hemolysis [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Anemia may occur in patients receiving NSAIDs, including ibuprofen. This may be due to fluid retention, occult or gross GI blood loss, or an incompletely described effect on erythropoiesis. In patients on long-term treatment with NSAIDs, including ibuprofen, check hemoglobin or hematocrit if they exhibit any signs or symptoms of anemia or blood loss.

NSAIDs inhibit platelet aggregation and have been shown to prolong bleeding time in some patients. Unlike acetylsalicylic acid, their effects on platelet function are less severe quantitatively, of shorter duration, and reversible. Carefully monitor patients who may be adversely affected by alterations in platelet function, such as those with coagulation disorders or patients receiving anticoagulants.

5.12 Pre-existing Asthma

Patients with asthma may have acetylsalicylic acid -sensitive asthma. The use of acetylsalicylic acid in patients with acetylsalicylic acid -sensitive asthma has been associated with severe bronchospasm, which can be fatal. Since cross-reactivity between acetylsalicylic acid and NSAIDs has been reported in such acetylsalicylic acid-sensitive patients, including bronchospasm, Caldolor is contraindicated in patients with this form of acetylsalicylic acid sensitivity and should be used with caution in all patients with pre-existing asthma.

5.13 Ophthalmological Effects

Blurred or diminished vision, scotomata, and changes in color vision have been reported with oral ibuprofen. Discontinue ibuprofen if a patient develops such complaints, and refer the patient for an ophthalmologic examination that includes central visual fields and color vision testing.

5.14 Aseptic Meningitis

Aseptic meningitis with fever and coma has been observed in patients on oral ibuprofen therapy. Although it is probably more likely to occur in patients with systemic lupus erythematosus and related connective tissue diseases, it has been reported in patients who do not have underlying chronic disease. If signs or symptoms of meningitis develop in a patient on ibuprofen, give consideration to whether or not the signs or symptoms are related to ibuprofen therapy.

5.15 Monitoring

Because serious GI tract ulcerations and bleeding can occur without warning symptoms, physicians should monitor for signs or symptoms of GI bleeding.

Patients on long-term treatment with NSAIDs should have CBC and chemistry profiles checked periodically. If clinical signs and symptoms consistent with liver or renal disease develop, systemic manifestations occur (e.g., eosinophilia, rash), or abnormal liver tests persist or worsen, discontinue Caldolor.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Cardiovascular thrombotic events [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions* (5.1)]
- Gastrointestinal effects [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions* (5.2)]
- Hepatic effects [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Hypertension [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Congestive heart failure and edema [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Renal effects [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Anaphylactoid reactions [see *Warnings and Precautions* (5.7)]
- Serious skin reactions [see *Warnings and Precautions* (5.8)]
- Blood and lymphatic system disorders : anemia, leukopenia, thrombocytopenia.
- Ear and labyrinth disorders : ear pain.
- Endocrine disorders : adrenal insufficiency

- *Gastrointestinal disorders* : abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain upper, constipation, dry mouth, dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, ileus, nausea, vomiting, flatulence.
- *General disorders and administration site conditions* : chest pain, edema peripheral, inflammation, infusion site bruising, infusion site extravasation, infusion site irritation, infusion site pain, infusion site swelling, multi-organ failure.
- *Immune system disorders* : hypersensitivity.
- *Infections and infestations* : cellulitis, urinary tract infection fungal, vulvovaginal mycotic infection.
- *Injury, poisoning and procedural complications* : anaemia postoperative, postoperative wound infection, procedural pain, wound complication.
- *Investigations* : blood albumin decreased, blood creatinine increased, blood glucose increased, blood pressure increased, blood test abnormal, breath sounds abnormal, hepatic enzyme increased, liver function test abnormal, oxygen saturation decreased, platelet count decreased, urine output decreased, hemoglobin decreased.
- *Metabolism and nutrition disorders* : acidosis, hyperglycemia, hypoglycemia, hypomagnesemia, hyponatremia, hypokalemia.
- *Musculoskeletal and connective tissue disorders* : arthralgia, back pain, neck pain, pain in extremity.
- *Nervous system disorders* : dizziness, headache, hypoesthesia, syncope, tremor, insomnia.
- *Psychiatric disorders* : agitation, anxiety, confusional state, disorientation.
- *Renal and urinary disorders* : hematuria, renal failure acute, urinary retention.
- *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders* : cough, dyspnea, epistaxis, nasal congestion, pharyngeal edema, pharyngolaryngeal pain, pulmonary embolism, pulmonary edema, respiratory depression, respiratory failure, sleep apnea syndrome, wheezing.
- *Skin and subcutaneous tissue disorders* : cellulitis, decubitus ulcer, dermatitis allergic, hyperhidrosis, rash.
- *Surgical and medical procedures* : wound drainage.
- *Vascular disorders* : deep vein thrombosis, hematoma, wound hemorrhage.

The most common adverse reactions reported in clinical studies are nausea, flatulence, vomiting, and headache.

The most common reason for discontinuation due to adverse events in controlled trials of Caldolor is pruritus (<1%).

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be compared directly to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

During clinical development, 560 patients were exposed to Caldolor, 438 in pain and 122 with fever. In the pain studies, Caldolor was started intra-operatively and administered at a dose of 400 mg or 800 mg every six hours for up to three days. In the fever studies,

Caldolor was administered at doses of 100 mg, 200 mg, or 400 mg every four or six hours for up to 3 days. The most frequent type of adverse reaction occurring with oral ibuprofen is gastrointestinal.

Pain Studies

The incidence rates of adverse reactions listed in the following table were derived from multi-center, controlled clinical studies in post-operative patients comparing Caldolor to placebo in patients also receiving morphine as needed for post-operative pain.

Table 1: Post-operative Patients with Adverse Reactions Observed in ≥ 3% of Patients in any Caldolor Treatment Group in Pain Studies*

Event	Caldolor		Placebo (N=287)
	400 mg (N=134)	800 mg (N=304)	
<i>Any Reaction</i>	118 (88%)	260 (86%)	258 (90%)
Nausea	77 (57%)	161 (53%)	179 (62%)
Vomiting	30 (22%)	46 (15%)	50 (17%)
Flatulence	10 (7%)	49 (16%)	44 (15%)
Headache	12 (9%)	35 (12%)	31 (11%)
Hemorrhage	13 (10%)	13 (4%)	16 (6%)
Dizziness	8 (6%)	13 (4%)	5 (2%)
Edema peripheral	1 (<1%)	9 (3%)	4 (1%)
Urinary retention	7 (5%)	10 (3%)	10 (3%)
Anemia	5 (4%)	7 (2%)	6 (2%)
Decreased hemoglobin	4 (3%)	6 (2%)	3 (1%)
Dyspepsia	6 (4%)	4 (1%)	2 (<1%)
Wound hemorrhage	4 (3%)	4 (1%)	4 (1%)
Abdominal discomfort	4 (3%)	2 (<1%)	0
Cough	4 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Hypokalemia	5 (4%)	3 (<1%)	8 (3%)

* All patients received concomitant morphine during these studies.

6.2 Effects on Ability to Drive and Use Machine

Caldolor may cause dizziness, sluggishness, fatigue and vision disorders. In case of seeing these adverse effects, patients should be warned not to drive and use machine.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Acetylsalicylic Acid When ibuprofen is administered with acetylsalicylic acid, ibuprofen's protein binding is reduced, although the clearance of free ibuprofen is not altered. The clinical significance of this interaction is not known; however, as with other NSAIDs, concomitant administration of Caldolor and acetylsalicylic acid is not generally recommended because of the potential for increased adverse effects.

7.2 Anticoagulants

The effects of warfarin and NSAIDs on GI bleeding are synergistic, such that the users of both drugs together have a higher risk of serious GI bleeding than users of either drug alone [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. Using NSAIDs with warfarin is associated with serious sometimes fatal bleeding. The mechanism of this interaction is not known but it is considered that gastrointestinal ulceration stimulated by usage of NSAID or increasing effect of NSAID medicine to inhibition of platelet function with anticoagulant effect of warfarin cause this situation.

7.3 ACE Inhibitors

Antihypertensive (ACE Inhibitors, angiotensin receptor blocker, beta-blockers, diuretics and medications used in pulmonary hypertension (endothelin receptor antagonists, bosentan). NSAIDs may diminish the antihypertensive effect of ACE inhibitors. So this combination should be applied with great care to patients with kidney failure especially elderly patients. After combination treatment start and during treatment, patients should be hydrated sufficiently with proper intervals and kidney functions should be controlled.

7.4 Diuretics

Clinical studies and postmarketing observations have shown that ibuprofen can reduce the natriuretic effects of furosemide and thiazides in some patients. This response has been attributed to inhibition of renal prostaglandin synthesis. During concomitant therapy with NSAIDs, observe patients closely for signs of renal failure, as well as to assure diuretic efficacy [see *Warnings and Precautions* (5.6)]. Diuretics (thiazide, thiazide-type diuretics and loop diuretics) may increase the risk of nephrotoxicity of NSAIDs. Concomitant therapy with NSAIDs can decrease antihypertensive effect of thiazides.

7.5 Lithium

NSAIDs have produced elevations of plasma lithium levels and a reduction in renal lithium clearance. The mean minimum lithium concentration increased 15%, and the renal clearance of lithium decreased by 20%. This effect has been attributed to inhibition of renal prostaglandin synthesis by the NSAID. Thus, when NSAIDs and lithium are administered concurrently, observe patients carefully for signs of lithium toxicity.

7.6 Methotrexate

NSAIDs have been reported to competitively inhibit methotrexate accumulation in rabbit kidney slices. This indicates that NSAIDs may enhance the toxicity of methotrexate. Use caution when NSAIDs are administered concomitantly with methotrexate.

7.7 H-2 Antagonists

In studies of human volunteers, co-administration of cimetidine or ranitidine with ibuprofen had no substantive effect on ibuprofen serum concentrations.

7.8 Antiplatelet agents and selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)

They increase risk of gastrointestinal bleeding

7.9 Corticosteroids

When using NSAIDs, risk of bleeding and gastrointestinal ulceration increases. In order to avoid exacerbation of the disease or renal failure, when ibuprofen is added to their treatment programme. The patients in prolonging treatment of corticosteroid, should minimize treatment slowly rather than stop immediately.

7.10 Aminoglycosides

NSAIDs may decrease the excretion of aminoglycosides.

7.11 Cardiac Glycosides

NSAIDs may exacerbate cardiac failure, reduce glomerular filtration rate and increase plasma cardiac glycoside levels. Care should therefore be taken in patients treated with cardiac glycosides.

7.12 Cyclosporin or Tacrolimus

Increased risk of nephrotoxicity when used with NSAIDs

7.13 Mifepristone

NSAIDs should not be used for 8 – 12 days after mifepristone administrations NSAIDs can reduce the effects of mifepristone. Quinolone Antibiotics Animal data indicate that NSAIDs can increase the risk of convulsions associated with quinolone antibiotics. Patients taking NSAIDs and quinolone may have an increased risk of developing convulsions.

7.14 Zidovudine

Increased risk of haematological toxicity when NSAIDs are given with zidovudine. There is evidence of an increased risk of haemarthroses and hematoma in HIV (+) haemophiliacs receiving concurrent treatment with zidovudine and ibuprofen

7.15 Alcohol

Avoid using ibuprofen and alcohol together due to increase the risk of serious gastrointestinal adverse effect like bleeding

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Women who have potential to give birth to a child/birth control (contraception) : in case of using ibuprofen in women planning to be pregnant or in women in their first or second trimester, dose planning to be administered should be the lowest effective dose for the shortest duration possible.

Teratogenic effects - Pregnancy Category C prior to 30 weeks gestation; Category D starting at 30 weeks gestation.

Starting at 30 weeks gestation, Caldolor, and other NSAIDs, should be avoided by pregnant women as premature closure of the ductus arteriosus in the fetus may occur. Caldolor can cause fetal harm when administered to a pregnant woman starting at 30 weeks gestation.

There are no adequate, well-controlled studies in pregnant women. Prior to 30 weeks gestation, Caldolor should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Reproductive studies conducted in rats and rabbits have not demonstrated evidence of developmental abnormalities.

8.2 Labor and Delivery

The effects of Caldolor on labor and delivery in pregnant women are unknown. In rat studies, maternal exposure to NSAIDs, as with other drugs known to inhibit prostaglandin synthesis, increased the incidence of dystocia and delayed parturition, and decreased pup survival.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Caldolor, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.3 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Caldolor for management of pain and reduction of fever has not been established in pediatric patients below the age of 17 years.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of Caldolor did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy. Elderly patients are at increased risk for serious GI adverse events.

8.6 Renal / Liver failure

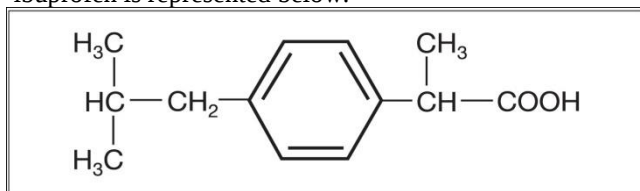
It should not be used in patients with renal / liver function disorder.

9 OVERDOSAGE

The following signs and symptoms have occurred in individuals following an overdose of oral ibuprofen: abdominal pain, nausea, vomiting, drowsiness, and dizziness. There are no specific measures to treat acute overdosage with Caldolor. There is no known antidote to ibuprofen. In case of an overdosage, discontinue Caldolor therapy and consider contacting a regional poison control.

10 DESCRIPTION

Caldolor contains the active ingredient ibuprofen, which is (RS)-2-(4-isobutylphenyl) propionic acid. Ibuprofen is a white powder with a melting point of 75°C - 78°C. It has a molecular weight of 206.28. The structural formula of ibuprofen is represented below:



Each 1 mL of solution contains 100 mg of ibuprofen in Water for Injection, USP. The product also contains 78 mg/mL arginine at a molar ratio of 0.92:1 arginine:ibuprofen. The solution pH is about 7.6

Caldolor is sterile and is intended for intravenous administration only.

11 CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1 Mechanism of Action

Ibuprofen's mechanism of action, like that of other NSAIDs, is not completely understood but may be related to prostaglandin synthetase inhibition.

Caldolor possesses anti-inflammatory, analgesic.

11.2 Pharmacokinetics

Ibuprofen is a racemic mixture of [-]R- and [+]S-isomers. In vivo and in vitro studies indicate that the [+]S-isomer is responsible for clinical activity. The [-]R-form, while thought to be pharmacologically inactive, is slowly and incompletely (~60%) interconverted into the active [+]S species in adults. The [-]R-isomer serves as a circulating reservoir to maintain levels of active drug. The pharmacokinetic parameters of Caldolor determined in a study with volunteers are presented below.

Table 3: Pharmacokinetic Parameters of Intravenous Ibuprofen

	400 mg* Caldolor Mean (CV%)	800 mg* Caldolor Mean (CV%)
Number of Patients	12	12
AUC (mcg·h/mL)	109.3 (26.4)	192.8 (18.5)
C _{max} (mcg/mL)	39.2 (15.5)	72.6 (13.2)
KEL (1/h)	0.32 (17.9)	0.29 (12.8)
T _{1/2} (h)	2.22 (20.1)	2.44 (12.9)

AUC = Area-under-the-curve

C_{max} = Peak plasma concentration

CV = Coefficient of Variation

KEL = First-order elimination rate constant

T_{1/2} = Elimination half-life

* = 60 minute infusion time

Ibuprofen, like most NSAIDs, is highly protein bound (>99% bound at 20 mcg/mL). Protein binding is saturable, and at concentrations >20 mcg/mL binding is nonlinear. Based on oral dosing data, there is an age- or fever-related change in volume of distribution for ibuprofen.

12 CLINICAL STUDIES

12.1 Analgesia (Pain)

The effect of Caldolor on acute pain was evaluated in two multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled studies.

In a study of women who had undergone an elective abdominal hysterectomy, 319 patients were randomized and treated with Caldolor 800 mg or placebo administered every 6 hours (started intra-operatively) and morphine administered on an as needed basis. Efficacy was demonstrated as a statistically significant greater reduction in the mean morphine consumption through 24 hours in patients who received Caldolor as compared to those receiving placebo (47 mg and 56 mg, respectively). The clinical relevance of this finding is supported by a greater reduction in pain intensity over 24 hours for patients treated with Caldolor, even though morphine was available on an as needed basis.

In a study of patients who had undergone an elective abdominal or orthopedic surgery, 406 patients (87 men, 319 women) were randomized to receive Caldolor 400 mg, Caldolor 800 mg, or placebo administered every 6 hours (started intra-operatively), and morphine on an as needed basis. This study failed to demonstrate a statistically significant difference in outcome between patients receiving Caldolor 800 mg or 400 mg and placebo,

although there were trends favoring the active treatments.

13 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Caldolor is available in the following strengths:

800 mg/8 mL (100 mg/mL)

Box of 5 vials

Store at temperature below 30°C

The stopper in the Caldolor vial does not contain natural rubber latex, dry natural rubber, or blends of natural rubber.

14 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Patients should be informed of the following information before initiating therapy with an NSAID.

14.1 Cardiovascular Effects

Ibuprofen, like other NSAIDs, may cause serious CV events such as myocardial infarction or stroke, which may result in hospitalization and even death. Although serious CV events can occur without warning symptoms, advise patients to be alert for the signs and symptoms of chest pain, shortness of breath, weakness, and slurring of speech, and to ask for medical advice when observing any indicative sign or symptoms. Inform patients of the importance of this follow-up [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

14.2 Gastrointestinal Effects

Ibuprofen, like other NSAIDs, can cause GI discomfort and, rarely, serious GI side effects such as ulcers and bleeding, which may result in hospitalization and even death. Although serious GI tract ulcerations and bleeding can occur without warning symptoms, advise patients to be alert for the signs and symptoms of ulcerations and bleeding, and to ask for medical advice when observing any indicative signs or symptoms including epigastric pain, dyspepsia, melena, and hematemesis. Inform patients of the importance of this follow-up [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

14.3 Hepatotoxicity

Inform patients of the warning signs and symptoms of hepatotoxicity (e.g., nausea, fatigue, lethargy, pruritus, jaundice, right upper quadrant tenderness, and “flu-like” symptoms). Instruct patients to stop therapy with Caldolor and seek immediate medical therapy if any of these occur [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

14.4 Adverse Skin Reactions

Ibuprofen, like other NSAIDs, can cause serious skin side effects such as exfoliative dermatitis, SJS and TEN, which may result in hospitalization and even death. Although serious skin reactions may occur without warning, advise patients to be alert for the signs and symptoms of skin rash and blisters, fever, or other signs of hypersensitivity such as itching, and to ask for medical advice when observing any indicative sign or symptoms. Advise patients to stop Caldolor immediately if they develop any type of rash, and to contact a physician as soon as possible [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

14.5 Weight Gain and Edema

Advise patients to promptly report to their physicians signs or symptoms of unexplained weight gain or edema during treatment with Caldolor [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

14.6 Anaphylactoid Reactions

Inform patients of the signs of an anaphylactoid reaction (e.g. difficulty in breathing, swelling of the face or throat). If these occur, therapy should be discontinued and medical therapy initiated [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

14.7 Effects During Pregnancy

Starting at 30 weeks gestation, Caldolor and other NSAIDs should be avoided by pregnant women as premature closure of the ductus arteriosus in the fetus may occur [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

HARUS DENGAN RESEP DOKTER
DKI.....

Manufactured by:

Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk
Germany

For :

Cumberland Pharmaceuticals Inc.
2525 West End Avenue, Suite 950
Nashville, Tennessee 37203

Imported by:

PT. Ethica Industri Farmasi
Bekasi- Indonesia

INFORMASI PRODUK UNTUK PASIEN

CALDOLOR

IBUPROFEN

Injeksi 100 mg/ml

PERINGATAN

DAPAT TERJADI RISIKO KEJADIAN KARDIOVASKULAR DAN SALURAN CERNA SERIUS

Risiko Kardiovaskular

- Obat anti inflamasi non-steroid (NSAID) dapat meningkatkan risiko kejadian trombotik kardiovaskular (CV) yang serius, infark miokard, dan stroke, yang bisa berakibat fatal. Risiko dapat meningkat seiring dengan bertambahnya durasi penggunaan. Pasien dengan penyakit kardiovaskular atau faktor risiko untuk penyakit kardiovaskular mungkin berisiko lebih besar [lihat Peringatan dan Perhatian].
- Caldolor dikontraindikasikan untuk pengobatan nyeri peri-operatif pada pembedahan *Coronary artery bypass grafting (CABG)*. [lihat Kontraindikasi] dan Peringatan dan Perhatian].

Risiko Gastrointestinal

NSAID meningkatkan risiko kejadian tidak diinginkan gastrointestinal (GI) yang serius termasuk perdarahan, ulserasi, dan perforasi lambung atau usus, yang bisa berakibat fatal. Hal ini dapat terjadi sewaktu-waktu tanpa peringatan gejala. Pasien lansia lebih berisiko mengalami hal ini [lihat Peringatan dan Perhatian].

Baca keseluruhan isi leaflet dengan hati-hati sebelum Anda menggunakan obat ini.

- Simpan leaflet ini. Anda mungkin perlu untuk membacanya lagi.
- Jika ada memiliki pertanyaan lebih lanjut, silahkan bertanya kepada dokter atau apoteker anda.
- Obat ini diresepkan hanya untuk anda. Jangan diberikan kepada orang lain. Obat ini dapat berbahaya bagi orang lain, meskipun orang tersebut memiliki gejala yang sama dengan anda.
- Jika ada efek samping yang serius, atau jika anda merasakan adanya efek samping yang tidak tercantum dalam leaflet ini, harap sampaikan pada dokter atau apoteker anda.

Dalam leaflet ini tercantum :

1. Apa Caldolor dan apa kegunaannya
2. Sebelum anda menggunakan Caldolor

3. Bagaimana menggunakan Caldolor
4. Efek samping yang mungkin terjadi
5. Bagaimana menyimpan Caldolor
6. Informasi lebih lanjut

1. APA CALDOLOR DAN APA KEGUNAANNYA

Nama obat ini adalah Caldolor termasuk ke dalam golongan Obat anti inflamasi non-steroid (NSAID). Caldolor diindikasikan pada orang dewasa, untuk mengatasi nyeri akut sedang sampai berat seperti pada tambahan analgesik opioid intravena di mana pemberian intravena dianggap diperlukan secara klinis.

2. SEBELUM ANDA MENGGUNAKAN CALDOLOR

Anda tidak akan diberikan Caldolor apabila:

- Anda diketahui memiliki hipersensitivitas terhadap ibuprofen atau NSAID lainnya
- Memiliki asma, urtikaria, atau reaksi tipe alergi setelah mendapat asam salisilat atau NSAID lainnya.
- Anda memiliki riwayat operasi pintas jantung koroner (heart bypass surgery). Hal ini dapat meningkatkan serangan jantung atau stroke.
- Memiliki riwayat gangguan fungsi jantung berat
- Memiliki riwayat gangguan fungsi hati berat
- Memiliki riwayat gangguan fungsi ginjal berat
- Wanita hamil

Sebelum diberikan Caldolor, beritahukan kepada dokter anda jika

1. Anda memiliki alergi obat, termasuk aspirin atau obat anti-inflamasi non steroid lainnya, bahan tertentu seperti makanan, pengawet, pewarna
2. Anda sedang hamil atau berencana untuk hamil.
3. Anda sedang menyusui atau berencana untuk menyusui
4. Anda memiliki salah satu kondisi berikut penyakit jantung atau tekanan darah tinggi, gagal jantung, bengkak pada kaki atau persendian, bernafas pendek, nyeri dada, kelelahan, menggigau, gangguan saluran cerna, diare, muntah darah, buang air besar berwarna hitam, atau diare berdarah, tukak usus, ruam kulit yang parah, asma, mengi, gangguan penglihatan, gangguan pada hati atau ginjal, dehidrasi, gangguan dalam pembekuan darah, nyeri pada tulang belakang, sakit kepala, lupus, gejala infeksi.

Penggunaan Obat-Obatan Lain:

Sampaikan kepada dokter anda jika anda sedang menggunakan atau baru saja menggunakan obat-obatan lain termasuk obat-obatan yang diperoleh tanpa resep dokter. Beberapa obat dan Caldolor dapat saling mempengaruhi.

- *ACE inhibitor*: NSAID dapat mengurangi efek antihipertensi *ACE inhibitor*
- Asam salisilat: umumnya tidak dianjurkan pemberian secara bersamaan antara ibuprofen dan asam salisilat karena berpotensi meningkatkan efek samping.

- Obat golongan aminoglikosida digunakan pada pengobatan infeksi
- Warfarin atau obat lain yang digunakan untuk mencegah pembekuan darah
- Obat untuk pengobatan tekanan darah tinggi
- Obat golongan glikosida jantung yang digunakan untuk pengobatan gagal jantung
- Kortikosteroid, seperti prednisone atau cortisone.
- Siklosporin atau takrolimus atau obat yang digunakan untuk pengobatan pada gangguan system kekebalan tubuh,
- Diuretik
- Lithium yang digunakan untuk pengobatan deperesi
- Methotrexate yang digunakan untuk pengobatan arthritis dan beberapa tipe kanker.
- Mifepristone
- Zidovudine digunakan untuk pengobatan HIV

Efek-efek obat ini dapat dipengaruhi oleh Caldolor. Anda mungkin membutuhkan dosis yang berbeda atau menggunakan obat yang berbeda. Dokter Anda akan memberikan informasi terkait obat yang Anda gunakan untuk menggunakan secara hati-hati atau tidak menggunakan selama diberikan Caldolor.

Wanita Hamil dan Menyusui

- Kehamilan: Hindari penggunaan pada masa kehamilan. Dokter Anda akan memberikan informasi keuntungan dan risiko menggunakan obat ini selama kehamilan
- Ibu menyusui: Gunakan dengan hati-hati karena tidak diketahui apakah ibuprofen diekskresikan dalam air susu ibu. Dokter Anda akan memberikan informasi keuntungan dan risiko menggunakan obat ini selama menyusui

Mengemudi dan Menjalankan mesin

Caldolor dapat menyebabkan pusing, kelesuan, kelelahan dan gangguan penglihatan. Dalam kasus efek buruk pada penglihatan, pasien harus diperingatkan untuk tidak mengemudi dan menjalankan mesin

3. BAGAIMANA MENGGUNAKAN CALDOLOR

Jika Anda diresepkan Caldolor obat ini akan diberikan kepada anda oleh dokter atau perawat yang berpengalaman.

Lama Pemberian: Caldolor akan diberikan sebagai infus ke dalam vena anda selama periode kurang dari 30 menit.

Dosis dan frekuensi pemberian:

Untuk penanganan Nyeri digunakan dosis 400-800 mg intravena selama lebih dari 30 menit setiap 6 jam sesuai kebutuhan

Peringatan dan Perhatian:

Pada saat pengobatan dengan Caldolor, perlu diperhatikan:

- Kejadian trombotik CV yang serius dan berpotensi fatal: Gunakan dosis efektif terendah Caldolor jika diperlukan dosis yang singkat.
- Reaksi GI yang serius dan berpotensi fatal: Gunakan dosis efektif terendah Caldolor jika diperlukan dosis yang singkat. Gunakan dengan hati-hati pada pasien dengan riwayat ulkus atau perdarahan GI.
- Efek pada hati: efek ini bervariasi dari peningkatan transaminase kegagalan hati. Hentikan segera Caldolor jika tes fungsi hati yang abnormal menetap atau memburuk.
- Hipertensi: Dapat terjadi dengan pengobatan NSAID. Monitor tekanan darah secara ketat selama pengobatan dengan Caldolor.
- Gagal jantung kongestif dan edema: retensi cairan dan edema dapat terjadi dengan pengobatan NSAID. Gunakan Caldolor dengan hati-hati pada pasien dengan retensi cairan atau gagal jantung.
- Efek pada ginjal: pemberian NSAID jangka panjang dapat menyebabkan nekrosis papiler ginjal dan cedera ginjal lainnya. Gunakan Caldolor dengan hati-hati pada pasien dengan risiko (misalnya, lansia, orang-orang dengan gangguan fungsi ginjal, gagal jantung, gangguan fungsi hati, dan pasien yang mendapat diuretik atau *ACE inhibitor*).
- Reaksi anafilaktoid: Dapat terjadi pada pasien dengan triad asam salisilat atau pada pasien tanpa paparan Caldolor. Hentikan segera Caldolor jika terjadi reaksi anafilaktoid.
- Reaksi kulit serius: termasuk dermatitis eksfoliatif, *Steven-Johnson' Syndrome*, dan nekrolisis epidermal toksik, yang bisa berakibat fatal. Hentikan Caldolor jika muncul ruam atau tanda-tanda reaksi lokal pada kulit.

Tanda dan gejala kelebihan dosis (jika perlu)

Tanda-tanda dan gejala berikut ini terjadi setelah penggunaan ibuprofen oral dengan dosis berlebih: nyeri perut, mual, muntah, mengantuk, dan pusing.

Apa yang harus dilakukan bila menggunakan obat ini melebihi dosis yang dianjurkan

Tidak terdapat prosedur khusus untuk penanganan overdosis akut dari Caldolor. Antidot untuk ibuprofen belum diketahui. Dalam kasus overdosis, hentikan terapi Caldolor dan bawa segera pasien ke rumah sakit untuk dilakukan prosedur medis penanganan keracunan obat.

4. EFEK SAMPING YANG MUNGKIN TERJADI

Sebagaimana semua obat, Caldolor dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan.

Dokter akan mendiskusikan efek samping tersebut dengan anda dan menjelaskan manfaat dan risiko dari pengobatan anda.

Beberapa efek samping harus ditangani dengan segera.

Bacalah instruksi di bawah ini dengan hati-hati dan ikuti petunjuk jika anda mengalami efek samping seperti berikut ini.

Mual, muntah, kehilangan nafsu makan, batuk, kesulitan dalam membuang air kecil, gangguan saluran cerna, kram, konstipasi, diare, sakit kepala, lelah, pusing, susah tidur, anemia hipokalemia.

Gangguan kulit

Jika anda mengalami selulitis, ulkus dekubitus, dermatitis alergi, hiperhidrosis, ruam, segera hubungi dokter dan perawat anda.

Anda tidak akan mengalami semua efek samping diatas. Jika terjadi efek samping yang serius atau anda mengalami efek samping yang tidak disebutkan dalam leaflet ini, segera sampaikan pada dokter atau perawat anda.

Beritahukan segera ke dokter Anda jika anda mengalami salah satu gejala berikut:

nyeri parah pada perut, gangguan penglihatan pada mata, gejala infeksi seperti demam, radang tenggorokan, mudah mengalami pendarahan, mudah lelah, sakit kuning, peningkatan berat badan yang tidak biasa, sakit kepala berat, detak jantung yang tidak teratur atau cepat, haus yang berlebihan. Efek yang terjadi tersebut merupakan efek samping yang serius yang memerlukan pengobatan, tetapi jarang terjadi.

Segera beritahukan ke dokter atau pergi ke rumah sakit terdekat jika anda mengalami buang air besar berdarah atau berwarna hitam, asma, mengi, demam, muntah darah.

5. BAGAIMANA MENYIMPAN CALDOLOR

Jauhkan dari jangkauan anak-anak.

Simpan pada temperatur di bawah 30°C. Lindungi dari cahaya. Jangan dibekukan. Jangan digunakan setelah tanggal kadaluarsa, yaitu hari terakhir pada bulan yang tercantum pada karton dan label.

Simpan di dalam bungkus asli untuk melindungi dari cahaya.

Larutan yang telah diencerkan stabil hingga 24 jam pada suhu dibawah 30°C.

6. INFORMASI LEBIH LANJUT

Apa yang terkandung dalam Caldolor

- Komponen aktif adalah Ibuprofen

Komponen lain adalah : Arginin, 10% larutan arginin , HCl dan air untuk injeksi

Penyiapan infus intravena

Seperti obat-obatan suntik lainnya, Caldolor harus disiapkan secara aseptik. Jika terjadi pengendapan dalam vial atau setelah rekonstitusi, maka produk harus di buang sesuai dengan prosedur standar obat-obat injeksi. Secara aseptik diambil sejumlah larutan Caldolor dari vial dengan syringe yang telah dikalibrasi dan dimasukkan ke dalam wadah infus atau botol yang mengandung 0.9% natrium klorida atau 5% larutan dextrose atau larutan Ringer Laktat. Larutan infus kemudian dicampurkan secara manual.

Pembuangan

Semua bahan yang digunakan untuk pengenceran dan pemberian harus dibuang berdasarkan prosedur lokal yang digunakan untuk membuang Sediaan injeksi.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

No. Reg: DKI....

Diproduksi oleh:

Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk
Germany

Untuk :

Cumberland Pharmaceuticals Inc
2525 West End Avenue, Suite 950
Nashville, Tennessee 37203

Diimpor oleh:

PT. Ethica Industri Farmasi
Bekasi - Indonesia