

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APİREKS 100 mg/5 mL pediatrik süspansiyon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 5 mL'lik ölçek, 100 mg ibuprofen içerir.

#### Yardımcı maddeler:

5 mL'de;

|                              |         |
|------------------------------|---------|
| Sodyum metil paraben (E219)  | 5 mg    |
| Sodyum propil paraben (E217) | 2,5 mg  |
| Sukroz                       | 1500 mg |
| Sorbitol (E420)              | 500 mg  |
| Gün batımı sarısı (E110)     | 0,75 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon

Turuncu renkli, portakal aromalı, süspansiyon

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### *Çocuklar*

APİREKS Pediatrik Süspansiyon:

- 6 ay ve üzerindeki çocuklarda ateşin düşürülmesi amacıyla kısa süreli olarak,
- 6 ay ve üzerindeki çocuklarda hafif ve orta derecedeki ağrıların giderilmesi amacıyla kısa süreli olarak,
- Jüvenil romatoid artrit' in semptom ve bulgularının tedavisinde kullanılır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### *Çocuklar*

İbuprofenin günlük dozu bölünmüş dozlar halinde vücut ağırlığı başına 20–30 mg/kg'dır. Bu, süspansiyonun aşağıdaki gibi kullanılmasıyla sağlanabilir:

| Yaş   | Doz            | Sıklık         |
|---|----------------|----------------|
| 6 ay – 1 yaş (7 kg'dan ağır olmak koşulu ile) | 2,5 mL (50 mg) | Günde 3 defa   |
| 1-2 yaş                                       | 2,5 mL (50 mg) | Günde 3-4 defa |
| 3-7 yaş                                       | 5 mL (100 mg)  | Günde 3-4 defa |
| 8-12 yaş                                      | 10 mL (200 mg) | Günde 3-4 defa |

Dozlar, günde 4 defaya kadar 6 saatte bir verilmelidir.

Jüvenil romatoid artrit endikasyonunda, bölünmüş dozlar halinde vücut ağırlığı başına 40 mg/kg/gün dozuna kadar kullanılabilir.

### **Yetişkinler**

Önerilen doz, bölünmüş dozlar halinde günde 1200-1800 mg'dır. Bazı hastalarda 600-1200 mg/gün dozunda idame edilebilir. Şiddetli ve akut olgularda dozun akut faz geçene kadar artırılması avantajlı olabilir. Günlük doz, bölünmüş dozlar halinde verilen 2400 mg'ı geçmemelidir. Ancak gerektiğinde, doz 3200 mg'a yükseltilebilir.

Bu durumda hasta yakından izlenmelidir.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, etkili en düşük doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

### **Uygulama şekli**

Ağız yoluyla alınır.

APIREKS alımı ile ağızda veya boğazda geçici bir yanma hissi olabilir. Kullanmadan önce şişenin iyice çalkalandığından emin olunmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer/Kalp yetmezliği:**

Renal, hepatik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü Non-Steroid Antiinflatuvar (NSAİİ) ilaçların kullanımı renal fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanabilir. Bu hastalarda doz mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

7 kg'dan az olan çocuklarda önerilmemektedir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Dozajın bireysel olarak ayarlanmasını gerektiren böbrek veya karaciğer fonksiyon bozuklukları olmadıkça özel doz modifikasyonlarına gerek yoktur. Bu grupta dozla birlikte dikkatli olunmalıdır. Doz bireysel olarak düzenlenmelidir. En düşük etkin doz olası en kısa süreyle kullanılmalıdır.

Yaşlılar NSAİİ'lerin istenmeyen etkilerine en sık maruz kalan gruptur. Özellikle gastrointestinal kanama ve perforasyon ölümcül olabilir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

İbuprofene ya da ilacın içindeki yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Daha önce aspirin veya diğer NSAİİ'ler ile astım, rinit, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiş olması.

Hamileliğin son 3 ayı.

Ağır karaciğer yetmezliği.

Ağır böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon <30 mL/dk.).

Kanama eğiliminde artış.

Önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunmak.

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

Şiddetli kalp yetmezliği.

Koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası dönem.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, etkili en düşük doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (Kullanım şekli ve dozu bölümüne ve aşağıdaki gastrointestinal ve kardiyovasküler risklere bakınız).

APIREKS bronşiyal astımı olan veya önceden geçirmiş olan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu gibi hastalarda ibuprofenin bronkospazma neden olduğu bildirilmiştir.

APIREKS geçmişlerinde peptik ülserasyon ve başka gastrointestinal hastalık öyküsü bulunan hastalara dikkatli bir şekilde verilmelidir; çünkü bu tablolarda alevlenme olabilir.

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

APIREKS kalp yetmezliği veya hipertansiyon öyküsüne sahip hastalara dikkatle verilmelidir, çünkü ibuprofen uygulamasıyla ödem olguları bildirilmiştir.

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi APİREKS enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

#### Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler

Hipertansiyon ve/veya hafif ile orta derecede konjestif kalp yetmezliği hikayesi olan hastaların uygun şekilde izlenmesi ve kendilerine durumlarına ilişkin önerilerde bulunulması gereklidir, çünkü NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiştir.

Klinik çalışma verileri ibuprofen kullanımının, özellikle yüksek bir dozda (2400 mg/gün) ve uzun süreli tedavide, arteriyel trombotik olaylarda (örneğin miyokard enfarktüsü ya da inme) küçük bir risk artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bütünüyle ele alındığında, epidemiyolojik çalışmalar, düşük doz ibuprofenin (örn.  $\leq 1200$  mg/gün), miyokard enfarktüsü riskinde artış ile ilişkili olduğunu düşündürmemektedir.

Kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, bilinen iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar mutlaka 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 süreli bir tedaviyi başlatırken de yapılmalıdır.

#### Gastrointestinal (Gİ) kanama ve perforasyon riski

NSAİ ilaçlarla tedavi edilen hastalarda herhangi bir zamanda, gastrointestinal kanama, ülserasyon ya da perforasyon gibi ciddi gastrointestinal toksisite oluşturabilir. Bu advers olaylar fatal olabilir ve önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da vermeksizin veya önceden ciddi gastrointestinal olay öyküsü bulunarak ya da bulunmaksızın ortaya çıkabilir.

Gastrointestinal kanama riski, ülserasyon ya da perforasyon, 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 aspirinin veya gastrointestinal riski arttırması olası diğer ilaçların eş zamanlı kullanılması gereken hastalarda koruyucu ajanlar (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri gibi) ile kombine tedavi üzerinde düşünülmalıdır.

Artan ülserasyon veya kanama riski sebebiyle, ibuprofenin siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif inhibitörlerini de içeren diğer NSAİİ'ler ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

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

Oral kortikosteroidler, antikoagülanlar (varfarin, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri veya aspirin gibi antitrombositler ilaçlar) gibi ülserasyon veya kanama riskini arttırabilecek ilaçlarla birlikte uygulanan tedavilerde dikkatli olunmalıdır.

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

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

#### Böbrekler üzerindeki etkiler

Önemli ölçüde dehidratasyonu olan hastalarda ibuprofen tedavisi başlatılırken dikkatli olunmalıdır.

Diğer NSAİ'ler ile olduğu gibi, uzun dönemli ibuprofen uygulaması renal papiller nekroz ve başka patolojik renal değişiklikler ile sonuçlanmıştır.

Renal toksisite ayrıca renal prostaglandinlerin, renal perfüzyonun sürdürülmesinde kompensatuvar rol oynadığı hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda NSAİ uygulaması prostaglandin sentezinde doza bağlı bir azalmaya ve ikincil olarak böbrek yetmezliğini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böyle bir reaksiyon riski en yüksek olanlar, böbrek fonksiyonları bozuk olanlar, kalp yetmezliği ve karaciğer bozukluğu olanlar, diüretik ilaç ve ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri alanlar ve yaşlılardır. NSAİ tedavisinin kesilmesi genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmesini sağlar.

#### Hematolojik etkiler

İbuprofen, diğer NSAİ'ler gibi, trombosit agregasyonunu inhibe edebilir ve kanama zamanını uzatabilir.

#### Respiratuvar etkiler

İbuprofen, geçmişinde veya halen bronşiyal astım öyküsü bulunan hastalarda bronkospazm gelişmesini tetikleyebilir.

#### Aseptik menenjit

İbuprofen tedavisindeki hastalarda nadiren aseptik menenjit gözlenmiştir. Bu durum sistemik lupus eritematosus ve ilişkin bağ dokusu hastalıkları bulunan hastalarda daha büyük bir olasılıkla oluşmasına rağmen altta yatan kronik hastalığı olmayanlarda da aseptik menenjit bildirilmiştir.

#### Deri reaksiyonları

Çok ender durumlarda NSAİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere, bazıları ölümcül olan ağır deri reaksiyonları bildirilmiştir. Hastalarda bu tür reaksiyon riskinin, tedavinin erken dönemlerinde en yüksek olduğu görünmektedir. Olguların büyük bir çoğunluğunda reaksiyonun ortaya çıkışı, tedavinin ilk ayı içinde olmuştur. Deri döküntüleri, mukozal lezyonlar ya da diğer aşırı duyarlılık bulguları belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir.

APIREKS sukroz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Ayrıca, sadece tıbbi ürünün, örneğin iki hafta veya daha fazla süreyle kronik kullanımı söz konusu olduğunda belirtilmelidir.

APIREKS sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

APIREKS'de bulunan günbatımı sarısı alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Ayrıca, bu ürün içerdiği parahidroksibenzoatlar nedeniyle, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

İbuprofen ile aşağıdaki ajanların kombinasyonundan kaçınılmalıdır:

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

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

Metotreksat: NSAİİ'ler, metotreksatın tübüler sekresyonunu inhibe eder ve sonuç olarak azalan metotreksat klerensi ile bazı metabolik etkileşimler meydana gelebilir. Bu nedenle, metotreksat ile yapılan yüksek dozlu tedavide NSAİİ'lerin reçete edilmesinden kaçınılmalıdır. Aspirin (Asetilsalisilik asit): NSAİİ içeren başka ürünlerde olduğu gibi, artan advers etki potansiyeli nedeniyle, birlikte verilmemesi gerekmektedir. Deneysel veriler eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz aspirinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini engelleyebildiğini göstermektedir. Ancak bu verilerdeki kısıtlamalar ve *ex vivo* verilerin klinik durumları değerlendirmedeki belirsizlikleri, düzenli ibuprofen kullanımı konusunda kesin sonuçlara varılamayacağını göstermektedir ve ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

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

Mifepriston: Asetilsalisilik asit dahil NSAİİ'lerin antiprostaglandin özelliklerinden dolayı teorik olarak tıbbi ürünün etkililiğinde azalma meydana gelebilir. Sınırlı miktardaki kanıt, prostaglandin ile aynı gün uygulanan NSAİİ'lerin, mifepriston veya prostaglandinin servikal olgunlaşmaya olan etkilerini olumsuz şekilde etkilemediğini ve gebeliğin tıbben sonlandırılmasının klinik etkililiğini azaltmadığını göstermektedir.

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

Zidovudin: NSAİİ'ler zidovudin ile beraber verildiğinde hematolojik toksisite riskinde artış olabilir. Eş zamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hematoma ve hemartroz riskinde artış bildirilmiştir.

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

Diğer analjezikler: İki veya daha fazla NSAİİ'nin beraber kullanımı önlenmelidir.

İbuprofenin aşağıdaki ajanlar ile kullanılması durumunda doz ayarlaması gerekebilir:

Anti-hipertansifler (ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta-blokerler, diüretikler ve pulmoner hipertansiyonda kullanılan ilaçlar (endotelin reseptör antagonistleri, bosentan)): NSAİİ'ler, antihipertansif etkiyi azaltabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Seçici COX-2 inhibitörleri dâhil olmak üzere NSAİİ'ler ile aynı zamanda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II antagonistleri uygulandığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda (örn. dehidrate veya yaşlı hastalar) genellikle reversibl olmak üzere akut böbrek yetmezliği için artan bir risk söz konusudur. Bu nedenle, özellikle yaşlı hastalar olmak üzere böbrek yetmezliği olan hastalara bu kombinasyon dikkatli uygulanmalıdır. Kombinasyon tedavisi başladıktan sonra ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla hastalar yeterli şekilde hidrate edilmeli ve böbrek fonksiyonu kontrol edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

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

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

Lityum: İbuprofen, lityum serum seviyelerinin azalması sonucunda lityumun renal klerensini düşürmektedir. Serum lityum seviyeleri sık şekilde kontrol edilmedikçe ve lityum dozunda olası bir azaltma yapılmadıkça bu kombinasyonun uygulanmasından kaçınılmalıdır. NSAİİ'ler, lityum eliminasyonunu azaltabilirler.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri, SSRI (örn: paroksetin, fluoksetin, sertralin): SSRI'ler ve NSAİİ'lerin her ikisi de örneğin gastrointestinal kanaldan kaynaklanan, kanama riskinde artışa neden olmaktadır. Bu risk kombinasyon tedavi durumunda artmaktadır. Söz konusu mekanizma muhtemelen, serotonin trombositlerdeki geri alımının azalması ile ilişkilendirilebilir (bkz. bölüm 4.4).

Siklosporin: Prostaglandin b6brekteki azalan sentezinden dolayı, NSAİİ'ler ve siklosporinin eşzamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden olduğu d6şünülmektedir. Bu nedenle, b6brek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın şekilde izlenmelidir.

Kaptopril: Deneysel alışmalar, ibuprofenin, kaptoprilin sodyum atılımına olan etkisine ters y6nde etki ettiğini g6stermektedir.

Kolestiramin: İbuprofen ile kolestiraminin eşzamanlı uygulaması, ibuprofen absorpsiyonunu geciktirmekte ve azaltmaktadır (%25 oranında). Bu ilaçlar en az 2 saat arayla alınmalıdır.

Takrolimus: NSAİİ'ler takrolimus ile beraber verildiğinde nefrotoksisite riskinde olası bir artış beklenebilir. Prostaglandin b6brekteki azalan sentezinden dolayı, NSAİİ'ler ve takrolimusun eşzamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden olduğu d6şünülmektedir. Bu nedenle, b6brek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın şekilde izlenmelidir.

Metotreksat: 6zellikle b6brek yetmezliği olan hastalarda metotreksat ile yapılan d6şuk dozlu tedavi ile ilişkili olarak NSAİİ'ler ve metotreksat arasındaki potansiyel etkileşim riski g6z 6n6ne alınmalıdır. Kombinasyon tedavinin uygulanması halinde b6brek fonksiyonu izlenmelidir. Metotreksatın plazma seviyelerindeki artışın sonucu olarak toksisite meydana gelebileceği için, 24 saat içinde hem NSAİİ hem de metotreksat verilmesi halinde dikkatli olunmalıdır.

Kortikosteroidler: NSAİİ'ler ile gastrointestinal 6lserasyon veya kanama riskinde artış.

Antitrombotik ajanlar (6rn. klopidogrel): NSAİİ'ler ile gastrointestinal kanama riskinde artış g6r6lebilir.

CYP2C9 İnhibitorleri: İbuprofenin, CYP2C9 inhibit6rleri ile birlikte uygulanması, ibuprofene (CYP2C9 s6bstratı) maruziyeti arttırabilir. Vorikonazol ve flukonazol (CYP2C9 inhibit6rleri) ile yapılan bir çalışmada, yaklaşık %80-100 oranında artmış bir S (+)-ibuprofen maruziyeti g6sterilmiştir. 6zellikle y6ksek dozdaki ibuprofenin vorikonazol veya flukonazol gibi potent CYP2C9 inhibit6rleri ile birlikte uygulanması durumunda, ibuprofen dozunun d6ř6r6lmesi d6ř6n6lmelidir.

Bitkisel ekstratler: Ginkgo biloba, NSAİİ kullanımına bağlı kanama riskini potansiyalize edebilir.

Kinolon t6revi antibiyotikler: Deney hayvanlarından elde edilen veriler, NSAİİ'lerin, kinolon antibiyotikleriyle ilişkili konv6lsiyon riskini arttırabileceğine işaret etmektedir. NSAİİ ve kinolonları birlikte alan hastalarda konv6lsiyon gelişme riski artabilir.

Etkileşim alışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.



## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C/D (3. trimester)'dir.

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

### Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, erken gebelikte prostoglandin sentezi inhibitörünün kullanımı sonrasında düşük yapma, kardiyak malformasyon ve gastroşiz riskinin arttığını göstermektedir. Deney hayvanlarında, prostaglandin sentezi inhibitörü uygulanmasının, implantasyon öncesi ve sonrası düşüklerin ve embriyo/fetal letalitenin artmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentezi inhibitörü uygulanan hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların insidanslarında artış olduğu bildirilmiştir.

Gebeliğin birinci ve ikinci trimestrinde, çok gerekli olmadığı sürece ibuprofen verilmemelidir. Gebe kalmayı düşünen kadınlarda veya gebeliğinin birinci veya ikinci trimestrinde olan kadınlarda ibuprofen kullanılması durumunda, uygulanacak dozun mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması gerekmektedir.

Gebeliğin üçüncü trimestrinde, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri aşağıdaki komplikasyonlara neden olabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon ile birlikte)
- Oligohidramniyoz eşlik ettiğinde böbrek yetmezliğine yol açabilecek renal disfonksiyon

Gebeliğin son evresinde, prostaglandin sentezi inhibitörleri annede ve yenidoğanda aşağıdaki komplikasyonlara neden olabilir:

- Kanama süresinde uzama
- Doğumun gecikmesi veya uzaması ile sonuçlanabilecek uterus kontraksiyonlarının inhibisyonu

Doğum ve doğum eyleminin başlaması gecikebilir. Anne ile çocuğun her ikisinde de daha fazla kanama eğilimi ile birlikte doğum süresi uzayabilir.

Sonuç olarak, ibuprofen gebeliğin üçüncü trimestri boyunca kontrendikedir.

### Laktasyon dönemi

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

### 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.

### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

### 4.8 İstenmeyen etkiler

Oral ibuprofen için bildirilen advers olayların paterni, diğer NSAİİ'ler ile bildirilenlere benzer niteliktedir.

İbuprofen ile en azından ilişkisi olası bulunan yan etkiler, MedDRA sıklık konvensiyonu ve sistem organ sınıfı ile aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), Yaygın ( $\geq 1/100$  ile  $< 1/10$ ), Yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ile  $< 1/100$ ), Seyrek ( $\geq 1/10,000$  ile  $< 1/1000$ ), Çok Seyrek ( $< 1/10,000$ ) ve bilinmeyen (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan).

| Sistem Organ Sınıfı              | Sıklık         | İstenmeyen Etki   |
|----------------------------------|----------------|---|
| 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, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, yön duygusunu yitirme gibi semptomlarla birlikte |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Seyrek         | Lökopeni, trombositopeni, nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi   |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları  | Seyrek         | Anaflaktik reaksiyon  |
| Psikiyatrik hastalıklar          | Yaygın Olmayan | İnsomnia, anksiyete   |
|                                  | Seyrek         | Depresyon, konfüzyonal durum halüsinasyon   |
| Sinir sistemi hastalıkları       | Yaygın         | Baş ağrısı, baş dönmesi   |
|                                  | Yaygın Olmayan | Parestezi   |
|                                  | Seyrek         | Optik nevrit, somnolans   |

|   |                |   |
|---|----------------|---|
| Göz hastalıkları  | Yaygın Olmayan | Görme bozukluğu   |
|   | Seyrek         | Toksik optik nöropati   |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları                              | Yaygın Olmayan | Duyuma bozukluğu  |
|   | Seyrek         | Tinnitus, vertigo   |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar      | Yaygın Olmayan | Astım, bronkospazm, dispne  |
| Gastrointestinal sistem hastalıkları                        | Yaygın         | Dispepsi, diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı, flatulans, konstipasyon, melana, hematemez, gastrointestinal hemoraji |
|   | Yaygın Olmayan | Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon   |
|   | Seyrek         | Gastrointestinal perforasyon  |
|   | Çok Seyrek     | Pankreatit  |
|   | Bilinmeyen     | Kolit ve Crohn hastalığı  |
| Hepato-biliyer hastalıklar                                  | Yaygın Olmayan | Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu   |
|   | Seyrek         | Hepatik hasar   |
|   | Çok Seyrek     | Hepatik yetmezlik   |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları                         | Yaygın         | Döküntü   |
|   | Yaygın Olmayan | Ürtiker, kaşıntı, purpura, anjiyoödem, ışığa duyarlı reaksiyon  |
|   | Seyrek         | Stevens-Johnson sendromu dahil büllöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme                    |
|   | Bilinmeyen     | 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   |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Yaygın         | Yorgunluk   |
|   | Seyrek         | Ödem  |

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler, özellikle yüksek dozlarda (2400 mg/gün) ve uzun süreli tedavide ibuprofen kullanımının, arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü veya inme, bkz. bölüm 4.4) riskinde küçük bir artışa neden olabileceğini göstermektedir.

Özellikle yaşlı hastalarda gastrointestinal ülserler, perforasyon veya kanama zaman zaman ölümcül olabilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

İbuprofen, trombosit agregasyonunun reversibl inhibisyonu nedeniyle kanama süresinin uzamasına neden olabilir.

Aseptik menenjitin bildirildiği vakaların çoğunda, altta yatan bazı otoimmün hastalık formları (özellikle sistemik lupus eritematoz ve benzer bağ doku hastalıkları) görülmektedir.

NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin yanı sıra ülseratif kolitin kötüleşmesi ve Crohn hastalığı bildirilmiştir.

İstisna olarak, varisella ile ilişkili olarak deri ve bağ dokunun ciddi enfeksiyöz komplikasyonlarının meydana geldiği bildirilmiştir.

APIREKS alımı ile ağızda veya boğazda geçici bir yanma hissi olabilir.

#### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

#### **Toksisite**

Çocuklarda veya yetişkinlerde 100 mg/kg'm altındaki dozlarda genellikle toksisite belirtileri ve semptomları gözlenmemiştir. Ancak, bazı durumlarda destekleyici tedavi gerekli olabilir. Çocuklarda, 400 mg/kg veya daha yüksek dozların oral uygulanmasını takiben toksisite belirtilerinin ve semptomlarının ortaya çıktığı görülmüştür.

#### **Belirtiler**

Önemli miktarlarda ibuprofen yutan çoğu hasta, 4-6 saat içinde belirtiler gösterecektir.

En sık bildirilen belirtiler, bulantı, kusma, abdominal ağrı, letarji ve baş dönmesidir. Merkezi sinir sistemindeki (MSS) etkileri arasında, baş ağrısı, kulak çınlaması, sersemlik hali, konvülsiyon ve bilinç kaybı yer almaktadır. Nadiren, nistagmus metabolik asidoz, hipotermi, renal etkiler, gastrointestinal kanama, koma, apne ve MSS ve solunum sistemi depresyonu olguları gözlenmiştir. Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz oluşabilir. Hipotansiyon, bradikardi ve taşikardi gibi kardiyovasküler toksisite olguları da bildirilmiştir. Anlamli ölçüde doz aşımı olması durumunda, böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı görülebilir.

Eğer başka ilaçlarla birlikte alınmamışsa, doz aşımı genellikle iyi tolere edilmektedir.

#### **Tedavi**

Hastalar semptomatik olarak gerektiği şekilde tedavi edilmelidir. Potansiyel toksik miktarların alımından sonraki 1 saat içerisinde aktif karbon kullanımı düşünülmelidir. Yetişkinlerde alternatif olarak, potansiyel yaşamı tehdit edici doz aşımının alımından sonraki 1 saat içerisinde gastrik lavaj düşünülmelidir.

İdrar çıkışının iyi olduğundan emin olunmalıdır.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Hastalar, potansiyel toksik miktarların alımından sonra en az 4 saat gözlemlenmelidir.

Sık veya uzayan konvülsiyonlar intravenöz diyazepam ile tedavi edilmelidir. Diğer önlemler hastanın klinik durumu doğrultusunda belirlenebilir.

En güncel bilgilere ulaşmak için, size en yakın yerel zehir danışma merkezini arayınız.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar  
ATC kodu: M01AE01

İbuprofen analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik aktiviteye sahip bir propiyonik asit türevidir. İbuprofenin terapötik etkilerinin siklo-oksijenaz izo enzimleri (COX-1 ve COX-2) üzerindeki non-selektif inhibitör etkisinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. İbuprofen, bu inhibitör etkiye bağlı olarak, prostaglandin sentezinde belirgin bir düşme oluşturur.

DeneySEL veriler eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz aspirinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini engelleyebildiğini göstermektedir. Bir çalışmada, hızlı salımlı aspirin dozundan (81 mg) önceki 8 saat içinde veya dozdan sonraki 30 dakika içinde tek doz 400 mg ibuprofen alındığında asetilsalisilik asidin tromboksan veya trombosit agregasyonunun oluşumunda etkisinin azaldığı gözlenmiştir. Ancak bu verilerdeki kısıtlamalar ve *ex vivo* verilerin klinik durumları değerlendirmedeki belirsizlikleri, düzenli ibuprofen kullanımı konusunda kesin sonuçlara varılamayacağını göstermektedir ve ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir.

### **5.2 Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

##### Emilim

İbuprofen, %80-90 oranında biyoyararlanım ile gastrointestinal kanaldan hızlıca emilir. Uygulamadan sonra bir ila iki saat içerisinde doruk serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Gıda ile birlikte alındığında, aç karnına alındığı duruma göre doruk serum konsantrasyonları daha düşük olur ve bu düzeye daha yavaş ulaşılır. Gıda, toplam biyoyararlanımı önemli ölçüde etkilemez.

### Dağılım

İbuprofen, büyük oranda bağlanır (%99) ve erişkinlerdeki dağılım hacmi yaklaşık 0,12-0,2 L/kg olmak üzere küçüktür.

### Metabolizma

İbuprofen, tercihen CYP2C9 olmak üzere sitokrom P450 ile karaciğerde 2-hidroksiibuprofen ve 3-karboksiibuprofen olarak iki primer inaktif metabolitine hızlıca metabolize olur. İlacın oral yoldan alınmasını takiben, ibuprofenin oral dozunun %90'ından biraz daha az bir miktarı, idrarda oksidatif metabolitler ve bunların gluküronik konjugatları halinde görülür. İbuprofenin çok az miktarı değişmeden idrarda atılır.

### Eliminasyon

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

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### **Yaşlılar**

Böbrek yetmezliğinin olmadığı durumda, genç ve yaşlı hastalar arasında farmakokinetik profil ve üriner atımda yalnızca minör, klinik olarak anlamlı olmayan farklar görülmektedir.

### **Çocuklar**

Bir yaş ve üzerindeki çocuklarda ağırlığa göre ayarlanmış dozun (5 mg/kg ila 10 mg/kg vücut ağırlığı) uygulanmasını takiben sistemik ibuprofen maruziyetinin erişkinlerdekine benzer olduğu görülmektedir. Üç aylık ila 2,5 yaşındaki çocuklarda, 2,5 ila 12 yaşındaki çocuklardakinden daha yüksek dağılım hacmi (L/kg) ve klerens (L/kg/sa) görülmüştür.

### **Böbrek yetmezliği**

Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda bağlanmamış (S)-ibuprofenin arttığı, (S)-ibuprofen için daha yüksek Eğri Altı Alan (EAA) değerlerinin olduğu ve enantiyomerik EAA (S/R) oranlarının arttığı bildirilmiştir.

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

### **Karaciğer yetmezliği**

Orta derecede karaciğer yetmezliğinin eşlik ettiği alkolik karaciğer hastalığı, farmakokinetik parametrelerde önemli bir değişikliğe neden olmamıştır.

Rasemik ibuprofen ile tedavi edilen orta dereceli karaciğer yetmezliği olan siroz hastalarında (Child Pugh skoru 6-10), yarılanma ömrünün ortalama 2-kat uzadığı ve enantiyomerik EAA oranının (S/R) sağlıklı gönüllülere göre anlamlı oranda daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum, (R)-ibuprofenin aktif (S)-enantiyomere metabolik çevrilmesinin azaldığını göstermektedir (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

| Tür          | Cins | Doz aralığı<br>mg/kg | Etkisiz<br>maks.<br>düzey<br>mg/kg | Bariz<br>etkili<br>min. doz<br>mg/kg | Maks.<br>non-letal<br>doz<br>mg/kg | Min.<br>letal<br>doz<br>mg/kg | Non-fetal<br>maks.<br>doz<br>mg/kg |
|--------------|------|----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Fare (oral)  | E    | 200-1600             | 200                                | 400                                  | 200                                | 400                           | 800                                |
| Fare (ip)    | E    | 100-1600             | 100                                | 200                                  | 100                                | 200                           | 800                                |
| Sıçan (oral) | E    | 400-1600             | 400                                | 800                                  | 800                                | 1600                          | 1600                               |
| Sıçan (sc)   | E    | 400-1600             | 800                                | 1600                                 | 800                                | 1600                          | 1600                               |

Kronik toksisite:

Tek sürekli patolojik bulgu olarak gastrointestinal sistem ülserasyonu gözlemlendi. Bu bulguya rastlanan en düşük günlük dozlar: Farede 300 mg/kg; sıçanda: 180 mg/kg; maymunda: 100 mg/kg; köpekte: 8 mg/kg. gastrointestinal hasar görülmeme düzeyi sıçanda 6 ay süre ile günde 60 mg/kg ve farede 90 gün süre ile günde 75 mg/kg olarak bulundu. Bir çalışmada 2 yılın sonunda sıçanda renal papiller değişiklikler bulundu. Bu bulgular, non-steroidal antiinflatuarlar için tipiktir ve insanlarda anlamlılığı şüphelidir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserin  
Ksantan zankı  
Sodyum metil paraben (E219)  
Sodyum propil paraben (E217)  
Sodyum benzoat  
Sodyum sitrat dihidrat  
Sitrik asit anhidrus  
Sodyum sakkarin dihidrat  
Sodyum klorür  
Polisorbat 80  
Mikrokristaline selüloz-Karboksi Metil selüloz sodyum  
Sukroz  
Sorbitol (E420)  
Portakal aroması  
Gün batımı sarısı (E110)  
Saf su

### 6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay.

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Amber renkli 100 mL cam şişe, polietilen kapak, 5 mL polietilen kaşık ve kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda bulunmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.  
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184  
34440 Beyoğlu-İSTANBUL  
Tel: +90 (212) 365 15 00  
Faks: +90 (212) 276 29 19

## **8. RUHSAT NUMARASI**

242/15

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2012  
Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**