

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APİREKS C 200 mg/300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İbuprofen	200 mg
Askorbik asit	300 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum	20.00 mg
Laktoz monohidrat	367.250 mg
Gün batımı sarısı (E110)	0,188 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Soğuk algınlığı, grip ve hafif enfeksiyonlarda görülen ağrı ve ateş, semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki çocuklarda önerilen 3 defa 1-2 film tablettir. Tabletler yemeklerden sonra alınmalıdır.

Daima etkin en küçük doz kullanılmalıdır.

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

Uygulama şekli:

APİREKS C sadece ağızdan kullanım içindir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Ciddi karaciğer yetmezliği veya şiddetli böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon: 12 yaş ve üzeri çocuklarda kullanılmalıdır. Gerektiğinde 12 yaş altındaki çocuklarda etkin madde olarak sadece ibuprofen içeren likit formlar kullanılabilir.

Geriatrik popülasyon: Bu hasta grubunda NSAİİ kullanımı ile ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi istenmeyen etki sıklığı artmaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

APİREKS C aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- İbuprofene veya askorbik aside ya da ilacın içindeki yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Daha önce ibuprofen veya diğer (NSAİİ)'ler ile astım, rinit, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiş olan hastalarda,
- Hamileliğin son 3. ayında olanlarda,
- Ağır karaciğer yetmezliği olanlarda,
- Ağır böbrek yetmezliği olanlarda,
- Kanama eğiliminde artış olanlarda,
- Önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü olanlarda,
- Önceden geçirilmiş veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı, rekürren peptik ülser veya gastrointestinal kanaması olanlarda, (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama epizodu şeklinde tanımlanan)
- Şiddetli kalp yetmezliği olanlarda,
- Koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası dönemde,
- Hiperoksalüri olanlarda,
- Asidüri veya normal idrar pH'ı ve oksalüri ile birlikte görülen böbrek taşı olanlarda
- 12 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk

-NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

APİREKS koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) riskler

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler.

Yaşlı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

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

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

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

İbuprofen

APİREKS C kortikosteroidlerin yerine veya kortikosteroid yetersizliğinin tedavisi için kullanılmaz. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzun süre kortikosteroid tedavisi almakta olan hastalarda kortikosteroid tedavisi sonlandırılmak istenirse tedavi yavaşça azaltılmalıdır.

İnflamasyonun ve ateşin maskelenmesi:

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

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler trombotik olaylar

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

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

COX-2 selektif NSAİİ'nin KABG cerrahisinden sonra ilk 10-14 gündeki ağrı tedavisine ait iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansının arttığı bulunmuştur. (bkz, bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Hipertansiyon

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

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem

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

Gastrointestinal etkiler-ülserasyon, kanama ve perforasyon riski

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

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

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

Aspirin ve diğer NSAİİ'ların birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal advers olay riskini artırmaktadır. Gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar, özellikle de yaşlı olan hastalar, tedavinin başlangıç dönemlerinde, olağandışı herhangi bir abdominal semptomu (özellikle gastrointestinal kanama) bildirmelidir.

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

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

Renal etkiler

NSAİİ'lerin uzun süre kullanımı renal papiller nekroza ve diğer böbrek hasarlarına neden olur. Böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin kompanse edici etkisi olan hastalarda da renal toksisite gözlenmiştir. Bu hastalarda non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı, doza bağımlı olarak prostaglandinlerin yapımında azalmaya ve ikincil olarak böbrek kan akımını azaltarak böbrek dekompanseasyonunun açıkça hızlanmasına neden olabilir.

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

İlerlemiş böbrek yetmezliği

APIREKS C'nin ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda kullanıma dair herhangi bir kontrollü klinik çalışma verisi yoktur. Bu nedenle APIREKS C, ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda önerilmemektedir.

Anafilaktoid reaksiyonlar

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

Oküler etkileri

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

Deri reaksiyonları

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

Hamilelik

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

Hepatik etkiler

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

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

Hematolojik etkiler

APIREKS C dahil olmak üzere, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi gözlemlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya aşırı GI kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak

tanımlanmamış etkilerdir. APİREKS C dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ alan hastalarda, herhangi bir anemi belirti veya bulgusu gözlenirse hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

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

Aseptik menenjit:

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

Önceden mevcut astım

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

Laboratuvar testleri

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

Askorbik asit

- Askorbik asitin yüksek dozları üriner okzalat seviyelerini yükseltir ve böbrekte kalsiyum okzalat taşlarının oluşmasına sebep olabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan veya böbrek taşı öyküsü olan hastalar, bu etkiye daha duyarlı olabilir.
- Diyabetik hastalarda askorbik asit kullanımı, idrarda glukoz tayini testlerinde yanlış sonuçların elde edilmesine neden olabilir. Bu nedenle bu tür testlerin yapılmasından birkaç gün önce askorbik asit kullanımı kesilmelidir.
- Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği bulunan hastalara askorbik asit verildiğinde hemoliz gelişebileceğinden dikkatli olunmalıdır.
- Askorbik asit demir absorpsiyonunu artırdığından yüksek dozlar hemokromatoz talasemi, polisitemi, lösemi ya da sideroblastik anemili hastalarda tehlikeli olabilir.

- Askorbik asitin yüksek dozlarının orak hücreli anemi hastalarında orak hücre krizleri ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.
- Teorik olarak askorbik asitin yüksek dozları, ürik asit atılımı üzerindeki etkisinden dolayı duyarlı hastalarda Gut artritine neden olabilir.
- Askorbik asidin hızla çoğalan ve geniş şekilde yayılmış tümörleri şiddetlendirebildiği düşünülmektedir.
- APİREKS C, laktoz içerir. Bu nedenle, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
- APİREKS C, gün batımı sarısı (E 110) içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.
- APİREKS C, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim biçimleri

İbuprofen:

- Aminoglikozitler
NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir.
- ADE-Inhibitörleri
NSAİİ'lerinin ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliği azaltabildikleri bildirilmiştir. NSAİİ ile birlikte ADE-inhibitörleri alan hastalarda bu etkileşime dikkat edilmelidir.
- Varfarin
Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir. Bundan dolayı bu ilaçları beraber kullananların, ayrı ayrı kullananlara göre ciddi GI kanama riski daha fazladır.
- Alkol
Kanama gibi önemli gastrointestinal yan etki riskleri artabileceğinden dolayı ibuprofen ve alkolün birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
- SSRI'lar
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ile NSAİİ'ler kombine edildiklerinde, gastrointestinal kanama riski artmaktadır.
- Aspirin
APİREKS C, aspirin ile beraber uygulandığında, proteine bağlanması azalır, ancak serbest APİREKS C'nin klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'ler gibi aspirin ile ibuprofenin birlikte kullanımı, advers olay potansiyeli artışı nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

- Diüretikler

APIREKS C furosemid ve tiazid gibi bazı diüretiklerin natriüretik etkisini azaltabilir. Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ile eş zamanlı tedavi süresince hastalar, böbrek yetmezliğinin işaretleri açısından dikkatle izlenmeli ve diüretik etkinliğin devam ettiği konusunda emin olunmalıdır.

- H₂ antagonistleri

İnsan gönüllülerde yapılan çalışmalarda, simetidin veya ranitidinin ibuprofen ile birlikte uygulanımı ibuprofen serum konsantrasyonları üzerine önemli bir etki oluşturmamıştır.

- Kardiyak glikozidler

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

- Kinolonlar

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

- COX-2 inhibitörleri ve diğer NSAİİ'ler

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

- Klopidoğrel

NSAİİ'ler, trombosit fonksiyonunun inhibisyonundan dolayı klopidoğrel ile kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

- Kolestiramin

İbuprofenin, kolestiramin ile birlikte uygulanması, ibuprofenin gastrointestinal yoldaki absorpsiyonunun geciktirmekte ve azaltmaktadır. Bu ilaçlar en az 2 saat arayla alınmalıdır.

- Kortikosteroidler

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

Tedavi sırasında steroid dozajı azaltılacak veya kesilecek ise, steroid dozajı yavaşça azaltılmalıdır ve hastalar, adrenal yetmezlik ve artrit semptomlarında alevlenme gibi advers etkilerin görülmesi açısından yakından gözlenmelidir.

- Lityum

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

- Metotreksat

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

- Mifepriston

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

- Siklosporin

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

- Sülfonilüre

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

- Takrolimus

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

- Tiklodipin

NSAİİ'ler, trombosit fonksiyonunun inhibisyonundan dolayı tiklodipin ile kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

- Zidovudin

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

- CYP2C9 İnhibitörleri

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

- Bitkisel ekstratler (Ginkgo biloba, NSAİİ kullanımına bağlı kanama riskini potansiyalize edebilir).

Askorbik asit

- Oral kontraseptifler C vitamininin serum düzeyini düşürür. Asetilsalisilik asid, disülfiram, meksitetin, demir, fenitoin, barbitürat ve tetrasiklin C vitamininin idrar yoluyla atılımını artırır. Flufenazin ve varfarin ile etkileşmektedir.

- Askorbik asidin yüksek dozları asidik ilaçların beklenmeyen renal tübüler reabsorbsiyonuna neden olabilecek şekilde idrarın asidik olmasına yol açar, asidik ilaçların kan düzeylerini artarak istenmeyen etkiler ortaya çıkarır. Bazik ilaçların ise terapötik etkisinde azalmaya yol açacak şekilde reabsorbsiyonda azalma görülür.

- Askorbik asit, kan ve idrar örneklerinde kreatinin, ürik asit ve glukozun biyokimyasal ölçümünü etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: 1. ve 2. trimester: C; 3.trimester: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, erken gebelikte prostaglandin sentezi inhibitörünün kullanımı sonrasında düşük yapma, kardiyak malformasyon ve gastroşiz riskinin arttığını göstermektedir. Deney hayvanlarında, prostaglandin sentezi inhibitörü uygulanmasının, implantasyon öncesi ve sonrası düşüklüklerin 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. Askorbik asit anne sütüne geçebilmektedir.

APIREKS C, eğer hekim ilacın emziren anneye sağlayacağı yararın, emzirilen bebek üzerindeki riskini haklı göstereceğine inanıyorsa dikkatle kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

Askorbik asidin üreme yeteneği ve fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

APIREKS C, 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

Tüm ilaçlar gibi APIREKS C'nin içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

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
	Çok Seyrek	Glikoz 6 Fosfat Dehidrojenaz (G6PD) eksikliğinde hemoliz
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Anafilaktik reaksiyon
	Çok Seyrek	Aşırı duyarlılık reaksiyonları
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 hastalıklar	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 Bulantı, kusma, diyare, mide krampı
	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 bullöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme
	Bilinmiyor	Flushing ya da kızarıklık
Böbrek ve idrar hastalıkları	Yaygın Olmayan	Tubulo interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik
	Seyrek	İdrar yapmada güçlük
	Bilinmiyor	Böbrek taşı oluşumu, hiperoksalüri, diürez
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 C alımı ile ağızda veya boğazda geçici bir yanma hissi olabilir.

APIREKS C yüksek dozlarda kullanıldığında içeriğindeki askorbik asit diyare ve diğer gastrointestinal bozukluklara yol açabilmekte ayrıca hiperoksalüri ve renal kalsiyum oksalat taşları oluşabilmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler (ibuprofen için) Vitaminler (askorbik asit için)

ATC kodu: M01AE01 (ibuprofen için) A11GA01 (askorbik asit için)

İbuprofen

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

İbuprofen ve diğer NSAİ'ler gibi trombosit agregasyonunun inhibe ederek kanama zamanını uzatabilir. Ancak bu etki aspirin gibi kalıcı olmayıp ilaç dolaşımında bulunduğu sürece görülmektedir. Bu nedenle aspirin ve benzer şekilde trombosit agregasyonunun inhibe edici etkisi olan ilaçlarla birlikte kullanımı kanama riskini arttırabilir. Hemofili, von Willebrand

hastalığı, ciddi trombositopeni (trombosit sayısı <50.000/mm³), antikoagülan kullanımı ve aşırı alkol alımı gibi durumlarda kullanımdan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

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

Askorbik asit

C Vitamini suda çözünen antioksidan özelliğine sahip önemli bir vitamindir. Vücudun C vitamini stoklama miktarı düşük olduğundan dolayı, düzenli miktarlarda C vitamini alımı önem kazanmaktadır. C vitamini (Askorbik asit) ve metaboliti olan dehidroaskorbik asid C vitaminin etkisini ortaya çıkaran bir reversibl redoks sistemini oluşturur. C vitamini eksikliğinde ortaya çıkan en önemli bir tablo da skorbüt olayıdır. Kollojen oluşumuna bağlı olarak skorbüt şikayetleri olan yara iyileşmesi ve gecikmesi, kemik büyümesindeki düzensizlikler, dentin ve damar frajilitesi görülmektedir. C vitamini kollojen üretiminde de aktif rol oynamaktadır. Karnitin biyosentezi içinde C vitamini önemlidir. Karnitin, yağ asidinin mitokondrilere taşınmasında ve bu şekilde de enerji ortaya çıkmasında rol almaktadır. Kaslarda görülen güçsüzlük ve yorgunluk da karnitin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda C vitamini, kolesterolün arteriyoskleroza yol açmayan safra asidlerine dönüşmesinde rol oynamaktadır. C vitamini eksikliğinde glukokortikoid salınımı azalır ve buna bağlı olarak vücudun strese karşı daha zayıf bir reaksiyon ortaya çıkar. Askorbik asid böbrek üstü bezlerde bulunmaktadır ve kortizon sentezini hızlandırmaktadır. Askorbik asid antioksidan özelliği sayesinde organizma için zararlı olan serbest radikalleri inaktif hale getirir. C vitamini antioksidan özelliği sayesinde retinaya zarar verebilecek serbest radikalleri inaktif hale getirerek koruma özelliğine sahiptir. Askorbik asit dengesinin korunması durumunda katarakt riskinde anlamlı ölçüde azalmaktadır. Askorbik asit lökosit hareketliliğini artırarak bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi faaliyetinde de bulunmaktadır. C vitamini interferon oluşumunda rol oynadığı da düşünülmektedir. Askorbik asit gıdalardan demir emilimini de sağlamaktadır ve bu şekilde demir eksikliği anemisine karşı bir etki göstermektedir.

C vitamini tirozin, karbonhidratlar, noradrenalin, histamin, fenilalanin ve demir metabolizması ile ilişkilidir. Lipid, protein ve karnitinin sentezi vücudun enfeksiyona karşı dirençli olmasının sağlanması; serotoninin hidrosilasyonu; kan damarlarının bütünlük ve işlevselliğinin korunması ve hücrel solunum askorbik asite gereksinim duyulan diğer durumlardır.

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. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir.

Askorbik asit aktif transportla emilir. Emilim miktarı gastrointestinal hastalık durumlarında ve yüksek dozlarda verildiğinde azalır.

Dağılım:

İbuprofen, büyük oranda bağlanır (%99) ve erişkinlerdeki dağılım hacmi yaklaşık 0.12-0.2 L/kg olmak üzere küçüktür.

Askorbik asit vücutta geniş ölçüde dağılır; en fazla depolandığı yer bez dokularıdır. Plasentayı aşar ve anne sütüne geçer.

Biyotransformasyon:

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 glukuronik konjugatları halinde görülür. İbuprofenin çok az miktarı değişmeden idrarda atılır.

Askorbik asidin büyük bölümü geri dönüşebilir şekilde dehidroaskorbik asite dönüşür. Geri kalanı idrarla elimine edilen askorbik asit-2-sülfat ve okzalik asit gibi inaktif metabolitlerine metabolize edilir.

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.

Vücut depoları doyurulduğunda, askorbik asitin fazlası idrarla değişmeden atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Oral uygulamayı takiben, ibuprofen hızlıca ve neredeyse tamamen emilmektedir. Pik serum seviyeleri dozlamadan 1 ile 2 saat arasında elde edilir. Serbest ibuprofen plazma konsantrasyonu ile doz arasında lineer bir ilişki olmasına rağmen, uygulanan doz ile ibuprofen konsantrasyonu-zaman eğrisinin toplam alanı arasındaki ilişkinin non-lineer olduğu görülmektedir. İbuprofenin ve metabolitlerinin toplam üriner atılım dozajın lineer bir fonksiyonudur. İbuprofenin emilimi ve atılım, 50 mg ile 600 mg arasındaki dozlarda doz rejiminden etkilenmemektedir.

Askorbik asidin farmakokinetiği ≥ 200 mg dozlarında lineerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

İbuprofenin metabolitlerinin eliminasyonu böbrek yetmezliği olan hastalarda azalabilir.

Karaciğer yetmezliği:

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

Yaş ve Cinsiyet:

İbuprofenin farmakokinetiği açısından geriyatrik popülasyonda önemli bir değişiklik saptanmamıştır.

Askorbik asit farmakokinetiği üzerinde yaşın etkisi bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada insanlarda C vitamini farmakokinetiğinde cinsiyetle alakalı birkaç fark bulunduğu ve gözlenen farkların cinsiyetler arasındaki vücut kompozisyon farkları ile açıklanabileceği belirtilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İbuprofen için güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve reproduksiyon toksisitesi konvansiyonel çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insan için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Klinik dışı çalışmalardaki etkiler, sadece klinik kullanım ile az ilgili olduğu görölen maksimum insanda maruz kalımın yeteri kadar üzerindeki maruz kalmalarda elde edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metil selüloz

Kroskarmelloz Sodyum

Prejelatinize Niřasta

Laktoz Monohidrat

Magnezyum Stearat

Kolloidal Anhidrus Silika

Opadry II 85F23466 turuncu (polivinil alkol, titanyum dioksit, polietilen glikol, talk, gün batımı sarısı (E110), kinolin sarısı, sarı demir oksit)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Karton kutuda, 20 ve 24 tabletlik PVC/PVDC/Al folyo blister ambalajlarda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”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
Fax: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

2015/531

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.07.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ