Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/61/artril-400-mg-30-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M01AE01

# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARTRİL® 400 mg film tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film tablet, 400 mg ibuprofen içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz hidrus 25.0 mg
F. D. ve C. Yellow No:5 (E102) 0.036 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Sarı, iki yüzü konveks, yuvarlak film kaplı tablet.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilitin belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas-iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

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 (bölüm 4.4'e bakınız)

**Uygulama şekli:**

Tabletler bol miktarda suyla birlikte yutulmalıdır. Oral rahatsızlık veya boğaz iritasyonunun engellenmesi için tabletler, çiğnenmeden, kırılmadan veya ezilmeden bütün olarak yutulmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

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

**Pediyatrik popülasyon:**

ARTRİL'in tablet formlarının 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez. 12 yaşından küçük çocuklar için aynı etkin maddeyi içeren likit formların kullanılması tavsiye edilmektedir.
Jüvenil romatoid artrit'te, bölünmüş dozlar halinde vücut ağırlığı başına 40 mg/kg dozuna kadar alınabilir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Bu hasta grubunda NSAİİ kullanımıyla ölümcül olabilecek gastrointestinal (Gİ) kanama ve
perforasyon gibi istenmeyen etki sıklığı artmaktadır.

Eğer yaşlı hastalarda NSAİİ kullanılması gerekiyorsa mümkün olabilecek en küçük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir.

## 4.3 Kontrendikasyonlar

ARTRİL, ibuprofene ya da ilacın içindeki yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırıduyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

ARTRİL, daha önce, aspirin veya diğer NSAİİ'lere karşı astım, rinit, ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalarda kontrendikedir.

ARTRİL aynı zamanda, geçmişlerinde önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunan hastalarda kontrendikedir.Böyle hastalarda NSAİİ ciddi, nadiren ölümcül olabilen anaflaksi benzeri reaksiyonlara neden olabilir. İbuprofen önceden geçirilmiş veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı, rekürran peptik ülser veya gastrointestinal kanama (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama episodu şeklinde tanımlanan) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

ARTRİL, şiddetli kalp yetmezliğinde kontrendikedir.

ARTRİL, şiddetli karaciğer yetmezliğine kontrendikedir.,

ARTRİL, şiddetli böbrek yetmezliğinde (glomerular filtrasyon<30mL/dak.) kontrendikedir.

ARTRİL, koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası ağrı tedavisinde kullanılmamalıdır.

ARTRİL, hamileliğin 3. trimesterinde kontrendikedir.

## 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.
- İbuprofen 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 (bölüm 4.2'ye ve aşağıdaki gastrointestinal ve kardiyovasküler risklere bakınız).

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

İbuprofen, geçmişlerinde peptik ülserasyon ve başka gastrointestinal hastalık öyküsü bulunanhastalara 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.

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

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ibuprofen 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.

**Kardiyovasküleretkiler**

**Kardiyovasküler trombotik olaylar:**
Birçok Cox-2 selektif ve selektif olmayan NSAİİ'lerle süresi 3 yılı bulan klinik çalışmalar, fatal olabilecek ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artış olabileceğini göstermiştir. Cox-2 selektif veya selektif olmayan tüm NSAİİ'lerin benzer riski olabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan ya da kardiyovasküler hastalık risk faktörü olan hastalar daha yüksek risk altında olabilirler. NSAİİ'lerle tedavi gören hastalarda kardiyovasküler advers olay riskini azaltmak için, mümkün olabilecek en küçük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir. Önceden herhangi bir kardiyovasküler semptom görülmemiş olsa bile, doktor ve hastalar bu tarz advers olayların ortaya çıkmasına karşın alarmda olmalıdır. Hastalar ciddi kardiyovasküler olayların işaretleri ve/veya semptomları ve bu tarz advers olaylar gerçekleştiğinde izlenecek adımlar hakkında bilgilendirilmelidir.

NSAİİ'lerle beraber aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilintili ciddi kardiyovasküler trombotik olayların riskini hafifleteceğine dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirin ve NSAİİ'nin beraber kullanılması, ciddi gastrointestinal etkilerin riskini arttırır.

Koroner arter bypass cerrahisi ardından ilk 10-14 gün boyunca ağrı tedavisinde Cox-2 selektif NSAİİ'nin kullanıldığı iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard enfarktüsü ve inme görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir.

**Hipertansiyon:**
İbuprofen dahil NSAİİ'ler hipertansiyon hastalığının başlamasına ya da önceden bulunan hipertansiyon hastalığının kötüleşmesine yol açabilir. Her iki şekilde de kardiyovasküler

olayların görülme sıklığının artmasına yol açabilirler. Tiazid ya da loop diüretikleri alan hastalar NSAİİ kullanırken bu tedavilere cevap verme oranları düşebilir.

İbuprofen de dahil NSAİİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı yakından takip edilmelidir.

**Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:**
NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiştir. Sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda ibuprofen dikkatli kullanılmalıdır.
Kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, bilinen iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar sadece dikkatli bir değerlendirmeden sonra ibuprofen ile tedavi edilmelidir. Benzeri bir değerlendirme, kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara) olan hastalarda uzun dönemli bir tedaviyi başlatırken de yapılmalıdır.

**Gastrointestinal(Gİ)etkiler,ülserasyon,kanamave perforasyonriski**

İbuprofen de dahil NSAİİ'ler enflamasyon, kanama, ülserasyon ve mide, ince veya kalınbağırsak perforasyonu gibi fatal olabilecek ciddi gastrointestinal advers etkilere yol açabilirler. Bu advers olaylar NSAİİ tedavisi gören hastalarda herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da herhangi bir semptom vermeksizin ortaya çıkabilir. NSAİİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki görülen beş hastadan sadece birinde semptomlar kendini gösterir. 3-6 ay NSAİİ tedavisi gören hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise %2-4'ünde üst gastrointestinal ülser, kanama ya da perforasyon görülür. Bu oranlar daha uzun kullanım süresi ile devam ederken, tedavi süresince herhangi bir zamanda ciddi bir gastrointestinal advers etki görülme olasılığı artar. Ancak kısa süreli tedavi de risksiz değildir.

Önceden ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanaması olan hastalarda NSAİİ'ler çok dikkatli yazılmalıdır. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanaması olan NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama görülme riski, bu risk faktörlerinden hiçbiri olmayan hastalara göre 10 kattan daha fazladır. NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama riskini arttıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, NSAİİ tedavi süresinin uzun olması, sigara, alkol kullanımı, ileri yaş, genel sağlık durumunun zayıf olmasıdır. Ani fatal gastrointestinal olaylar en çok yaşlı veya güçten düşmüş hastalarda görüldüğünden, bu hasta popülasyonuna tedavi süresince özellikle dikkat edilmelidir.

NSAİİ tedavisi gören hastalarda olası bir gastrointestinal advers etki riskini minimize etmek için, en küçük etkin doz mümkün olabilecek en kısa süre boyunca kullanılmaldır. Hasta ve doktorlar NSAİİ tedavisi boyunca gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları bakımından dikkatli olmalıdır ve herhangi bir gastrointestinal advers etki şüphesi durumunda derhal ilave değerlendirme ve tedavi başlatılmalıdır. Hatta ciddi bir gastrointestinal advers etki olasılığı ortadan kalkana kadar NSAİİ tedavisi sonlandırılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda NSAİİ tedavisi dışında başka alternatif tedaviler uygulanmalıdır.

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 kombine aspirin, veya gastrointestinal riski arttırması olası diğer ilaçların eş zamanlı kullanılması gereken

hastalarda koruyucu ajanlar (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri gibi) ile kombine tedavi üzerinde düşünülmelidir.

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

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir. Yaşlı hastalarda NSAİİ ilaçlara karşı artan sıklıkta advers reaksiyon (özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon) mevcuttur.

Böbrekler üzerindeki etkiler

Önemli ölçüde dehidratasyonu olan hastalarda ibuprofen tedavisi başlatılırken dikkatli olunmalıdır.

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, uzun dönemli ibuprofen uygulaması renal papiller nekroz ve başka patolojik renal değişiklikler ile sonuçlanmıştır. Renal toksisite ayrıca renal prostaglandinlerin renal perfüzyonunun sürdürülmesini destekleyici bir rolü bulunduğu hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ uygulaması prostaglandin oluşumunda 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 ve ADE inhibitörleri alanlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmesini sağlar.

İleri böbrek yetmezliği

Kontrollü klinik çalışmalarda ibuprofenin ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Dolayısıyla ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda ibuprofen kullanımı önerilmez. Eğer ibuprofen tedavisine başlanmalıysa,hastanın böbrek fonksiyonunun yakından takibi önerilir.

Hematolojik etkiler

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

Aseptik menenjit

İbuprofen tedavisindeki hastalarda nadiren aseptik menenjit gözlenmiştir. Sistemik lupus eritematosus ve ilişkin bağ dokusu hastalıklarında daha büyük bir olasılıkla oluşmasına rağmen altta yatan kronik hastalığı olmayanlarda da aseptik menenjit bildirilmiştir.

Deri reaksiyonları

Çok ender durumlarda NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak, eksfolyatif 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 aşırıduyarlılık bulguları belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir.

Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz

malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Bazı hastalarda etkileşimler bildirildiği için, aşağıdaki ilaçların herhangi birisiyle tedavi edilmekte olan hastalarda dikkatli olunmalıdır:

Aminoglikozitler: NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir.

Anti-hipertansifler (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleri gibi): Antihipertansif etkide azalma.

Antikoagülanlar (örn. varfarin): Varfarin ve NSAİİ'lerin gastrointestinal kanama üzerindeki etkileri sinerjistiktir. Örn. antikoagülan etkide artış.

Antitrombositer ajanlar ve selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI): NSAİİ'ler ile gastrointestinal kanama riskinde artış.

Aspirin: İbuprofen ve aspirin birlikte kullanıldıklarında ibuprofenin proteinlere bağlanması azalır, ancak serbest ibuprofenin klerensi değişmez. Bu etkileşmenin klinik önemi bilinmemektedir. Fakat diğer NSAİİ'ler ile de olduğu gibi İbuprofen ve Aspirin'in eş zamanlı kullanımı, yan etkilerde artışa neden olabileceği için önerilmemektedir.

Bitkisel ekstreler: Ginkgo biloba, NSAİİ'lerdeki kanama riskini potansiyalize edebilir.

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

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

Kinolon türevi antibiyotikler: Hayvan verileri, NSAİİ'lerin, kinolon antibiyotikleriyle ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğine işaret etmektedir. NSAİİ ve kinolonları birlikte alan hastalarda konvülsiyon gelişme riski artabilir.

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

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

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

Lityum: NSAİİ, plazma lityum düzeyini arttırmış (%15) ve renal lityum klerensini azaltmıştır (%20). Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple, NSAİİ ve lityum birlikte kullanıldıklarında hastalar lityum toksisitesi açısından

dikkatle izlenmelidir.

Metotreksat: NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikmesini azalttıkları bildirilmiştir. Bu, NSAİİ'lerin metotreksat toksisitesini arttırabileceğine işaret edebilir. Metotreksat ve NSAİİ'ler birlikte kullanıldıklarında dikkatli olunmalıdır.

Mifepriston: NSAİİ'lerin antiprostaglandin özellikleri sebebiyle, teorik olarak ilacın etkinliğinde azalma olabilir. Sınırlı kanıt, prostaglandin ile NSAİİ'lerin aynı gün birlikte uygulanmasının, mifepriston veya prostaglandinin servikal olgunlaşma veya uterus kontraktilitesi üzerindeki etkilerini olumsuz etkilemediğini ve hamileliğin medikal terminasyonunun klinik etkinliğini düşürmediğini göstermektedir.

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

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

Takrolimus: NSAİİ'ler takrolimus ile beraber verildiğinde nefrotoksisite riskinde olası bir artış.

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

CYP2C9 İnhibitörleri: İbuprofenin, CYP2C9 inhibitörler ile birlikte uygulanması, ibuprofene (CYP2C9 sübstratı) 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.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye**
Gebelik kategorisi C/D (3. trimester).

**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**

Prostoglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken döneminde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük ve kardiyak malformasyon gastroşizis riskinde bir artışı göstermektedir. Kardiyovasküler malformasyonun mutlak riski

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

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

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

Anne ve yenidoğanda gebeliğin sonunda aşağıdakilere neden olabilir:

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

Sonuç olarak, ibuprofen gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

**Laktasyon dönemi**

Sınırlı sayıdaki klinik çalışmadan elde edilen verilere dayanılarak, tüm NSAİİ olduğu gibi ibuprofen de çok az miktarda anne sütüne geçer. Bu nedenle eğer mümkünse emzirme döneminde ARTRİL kullanımından kaçınılmalıdır.

**Fertilite**

İbuprofen kullanılması fertiliteyi bozabilir ve gebe kalmak isteyen kadınlarda önerilmez. Gebe kalma zorluğu yaşayan veya infertilite araştırması yapılan kadınlarda, ibuprofenin kesilmesi düşünülmelidir.

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İbuprofen sersemlik, rehavet, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi yan etkilere neden olabilir. Eğer bu yan etkiler görülürse, hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

Oral İbuprofen için bildirilen advers olayların ortaya çıkış şekli, diğer NSAİİ'ler ile bildirilenlere benzer niteliktedir.

Ibuprofen ile en azından ilişkisi olası bulunan yan etkiler, MedDRA sıklık konvensiyonu ve sistem organ sınıfı ile aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: Çok yaygın (≥1/10), Yaygın (≥ 1/100 ile < 1/10), Yaygın olmayan (≥1/1,000 ile < 1/100), Seyrek (≥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 | Yaygın Olmayan | Lökopeni, thrombositopeni, 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, somnolans |
| | Seyrek | Optik nevrit |
| Göz hastalıkları | Yaygın Olmayan | Görme bozukluğu |
| | Seyrek | Toksik optik nöropati |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | Yaygın Olmayan | Duyma 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 |
| | Yaygın Olmayan | Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon |
| | Çok Seyrek | Pankreatit |
| | Bilinmeyen | Kolit ve Crohn hastalığı |
| Hepato-bilier 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 |
| | Çok Seyrek | Stevens-Johnson sendromu dahil büllöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme |
| Böbrek ve idrar hastalıkları | Yaygın Olmayan | Tubulo-interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik |

| | | |
|---|---|---|
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Yaygın | Yorgunluk |
| | Seyrek | Ödem |

Nonsteroid antienflamatuar tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler, bazı nonsteroid antienflamatuar ilaçların (özellikle yüksek dozda ve uzun süreli tedavi ile) arteryal trombotik olayların (ör. Miyokard infarktüsü veya felç gibi, bknz bölüm 4.4) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

En sık olan yan etkiler GI sistemde görülür. Peptik ülser, perforasyon ve GI kanama, bazen ölümcül olabilir ve özellikle yaşlılarda görülebilir. İbuprofen uygulamasını takiben bulantı, kusma, diyare, hazımsızlık, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolitin şiddetlenmesi ve Crohn hastalığı rapor edilmiştir. Daha az sıklıkla gastrit görülmüştür.

Bağışıklık sistemi hastalıkları: NSAİİ ile tedaviyi takiben hipersensivite reaksiyonları rapor edilmiştir. Bunlar; spesifik olmayan alerjik reaksiyon ve anafilaksi, astım, kötüleşmiş astım, bronkospazm veya dispneyi içeren solunum yolu reaktivitesi veya döküntü (çeşitli tiplerde), kaşıntı, ürtiker, purpura, anjiyoödem ve daha nadir olarak eksfolyatif ve bülöz dermatozları (Steven-Johnson Sendromu, topik epidermal nekrozis ve ertema multiforma dahil) içeren deri bozukluklarıdır.

İbuprofen trombosit agregasyonunda reversibl inhibisyon yaparak kanama süresini uzatabilir.

## 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

**Toksisite**
80-100 mg/kg üzerindeki dozlarda semptomların ortaya çıkma riski vardır. 200 mg/kg'ın
üzerindeki dozlarda kişiden kişiye oldukça değişken olsa da ciddi semptom riski vardır. 15 aylık bir çocukta 560 mg/kg'lık bir doz ciddi intoksikasyona yol açmıştır. 6 yaşında bir çocukta 3,2 gram hafif- orta derece intoksikasyona yol açmıştır. 1,5 yaşında bir çocukta 2,8-4 gram ve 6 yaşında bir çocukta 6 gram ciddi intoksikasyona, bir erişkinde 8 gram orta derece intoksikasyona ve bir erişkinde 20 gramdan fazla bir doz çok ciddi intoksikasyona yol açmıştır. 16 yaşındaki bir gençte uygulanan 8 gram böbreği etkilemiştir ve bir gence alkolle birlikte verilen 12 gram akut tübüler nekroz ile sonuçlanmıştır.

**Semptomlar**
Ön planda görülen semptomlar bulantı, karın ağrıları ve kusma (kanlı olabilir) gibigastrointestinal sistem semptomları ve baş ağrısı, kulak çınlaması, konfüzyon ve nistagmustur. Yüksek dozlarda bilinç kaybı, konvülsyonlar (esasen çocuklarda). Bradikardi, kan basıncında düşüş. Metabolik asidoz, hipernatremi, böbrek etkileri, hematüri, olası karaciğer etkileri. Hipotermi ve erişkin respiratuar distres sendromu nadir olarak bildirilmiştir.

**Tedavi**
Gerekli ise mide yıkanır, karbon verilir. Gastrointestinal problemler varsa antiasidler verilir.
Hipotansiyon varsa, intravenöz sıvı ve gerekirse inotropik destek. Yeterli diürezi sağlayınız. Asid-baz ve elektrolit bozukluklarını düzeltiniz. Diğer semptomatik tedavileri uygulayınız.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal antienflamatuar ilaçlar
ATC kodu: M01AE0

İbuprofen analjezik, anti-inflamatuar ve antipiretik aktiviteye sahip bir propiyonik asit türevidir. İbuprofenin terapötik etkilerinin siklooksijenaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu inhibitör etki, prostaglandin sentezinde belirgin bir düşmeyle sonuçlanmaktadır.

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 asetilsalisik asidin tromboksan oluşumunu azaltıcı ve trombosit agregasyonunu azaltıcı etkisinin azaldığı gözlenmiştir. Ancak bu verilerdeki kısıtlamalar ve ex vivo verilerin klinik durumları değerlendirmedeki belirsizlikleri, düzenli ibuprofen kullanımı konusunda kesin sonuçlara varılamayacağını göstermektedir ve arasıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir.

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

**Genel özellikler**
Emilim:
İbuprofen gastrointestinal kanaldan kolaylıkla emilerek kullanımdan bir iki saat sonra doruk serum konsantrasyonlarına ulaşılır.

Dağılım:
İbuprofen, plazma proteine yüksek oranda bağlanır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:
İbuprofen karaciğerde iki inaktif metabolite metabolize olur. Bu metabolitler değişmemiş ibuprofen ile birlikte böbreklerden bu şekilde veya konjugatları şeklinde atılır. Böbreklerden atılım hızlı ve tamdır. Eliminasyon yarı ömrü ortalama iki saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Veri yoktur.

## 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

| Tür | Seks | Doz aralığı mg/kg | Etkisiz mak. düzey mg/kg | Bariz etkili min. doz mg/kg | Mak. non-letal doz mg/kg | Min. letal doz mg/kg | Non-fetal mak. doz 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 gözlendi. 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 papilar değişiklikler bulundu. Bu bulgular, non-steroidal antienflamatuarlar için tipiktir ve insanlarda anlamlılığı şüphelidir.

# 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

## 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet kısmında:
Nişasta
Laktoz hidrus
Povidon (K30)
Mikrokristalin selüloz
Koloidal anhidroz silika (aerosil)
Krospovidon
Magnezyum stearat

Film kaplama kısmında:
Hidroksipropil metil selüloz 15 cps
Titanyum dioksit (E171)
Talk
F.D. ve C. Yellow No:5 (E102)

## 6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

## 6.3 Raf ömrü

36 ay

## 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

**6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**
30,20 ve 14 tabletlik PVC/Al blisterlerde.

**6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No:193 Levent
34394 Şişli-İstanbul
Tel : (0212) 339 39 00
Faks: (0212) 339 11 99

## 8. RUHSAT NUMARASI

219/91

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.07.2009
Ruhsat yenileme tarihi: -

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ