

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АПРОЛ
(APIROL)

Склад:

діюча речовина: ібупрофен;

1 мл розчину містить 4 мг ібупрофену;

допоміжні речовини: трометамін, аргінін, натрію хлорид, кислота хлористоводнева або натрію гідроксид (для доведення рН), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ M01A E01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії.

Ібупрофен – це нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), який у звичайних моделях експериментів із запаленнями на тваринах довів свою ефективність, ймовірно, завдяки пригніченню синтезу простагландинів. Ібупрофен чинить жарознижувальну дію, зменшує запальний біль та набряки. Експериментальні дані свідчать про те, що ібупрофен може конкурентно пригнічувати дію низьких доз ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів при одночасному застосуванні. Деякі фармакодинамічні дослідження показали, що коли одна доза 400 мг ібупрофену була прийнята протягом 8 годин до або протягом 30 хвилин після дозування ацетилсаліцилової кислоти з негайним вивільненням (81 мг), вплив ацетилсаліцилової кислоти на утворення тромбосану або на агрегацію тромбоцитів було зменшено. У результаті клінічних досліджень виявлено, що внутрішньовенна інфузія ібупрофену в діапазоні доз 100 мг, 200 мг і 400 мг при одноразовому введенні знижує швидкість клубочкової фільтрації залежно від дози в діапазоні від 15 до 30 %.

Фармакокінетика

Всмоктування. Лікарський засіб вводити внутрішньовенно, так що процес абсорбції не відбувається, а біодоступність ібупрофену загальна.

Розподіл. Розрахунковий об'єм розподілу становить 0,11-2,21 л/кг. Ібупрофен глибоко зв'язаний з плазматичними білками, головним чином з альбуміном.

Біотрансформація. Ібупрофен метаболізується у печінці до двох неактивних метаболітів, а ті разом із незмінним ібупрофеном виводяться нирками.

Виведення. Виведення нирками відбувається швидко і повністю. Період напіввиведення становить приблизно 2 години.

Лінійність / нелінійність. Ібупрофен демонструє лінійність площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) після одноразового введення ібупрофену (в інтервалі 200-800 мг).

Фармакокінетичний / фармакодинамічний взаємозв'язок. Існує взаємозв'язок між плазматичним рівнем ібупрофену, його фармакодинамічними властивостями та загальним профілем безпеки. Фармакокінетика ібупрофену є стереоселективною після внутрішньовенного або перорального застосування. Механізм дії та фармакологія

внутрішньовенного введення ібупрофену не відрізняються від механізму перорального прийому ібупрофену.

Клінічні характеристики

Показання

Лікарський засіб показаний дорослим і дітям віком від 3 місяців для:

- лікування легкого та помірного болю і лікування помірного та сильного болю як доповнення до опіоїдних анальгетиків;
- полегшення симптомів гарячки.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до ібупрофену або до будь-якого з компонентів лікарського засобу або до інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).
- Застосування пацієнтам, в анамнезі яких є астма, кропив'янка або реакція алергічного типу після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ (у таких пацієнтів повідомляли про анафілактичні реакції на НПЗЗ, які можуть бути летальними).
- Аортокоронарне шунтування для лікування періопераційного болю.
- Останній триместр вагітності.
- Тяжка серцева недостатність (клас IV за NYHA).
- Тяжка печінкова недостатність.
- Тяжка ниркова недостатність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Інші НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2 та саліцилати. В результаті дії синергізму одночасне застосування двох або більше НПЗЗ може збільшити ризик розвитку виразки шлунково-кишкового тракту та виникнення кровотеч. Тому слід уникати одночасного прийому ібупрофену та інших НПЗЗ. Також потрібно уникати одночасного застосування лікарського засобу з іншими НПЗЗ, оскільки це може збільшити ризик виразки шлунково-кишкового тракту та крововиливів.

Ацетилсаліцилова кислота. Одночасне застосування ібупрофену та ацетилсаліцилової кислоти зазвичай не рекомендується через потенціал посилення побічних ефектів. Експериментальні дані свідчать про те, що ібупрофен може конкурентно пригнічувати дію низьких доз ацетилсаліцилової кислоти на агрегацію тромбоцитів при одночасному застосуванні. Хоча існують невизначеності щодо екстраполяції цих даних на клінічну ситуацію, не можна виключати можливість того, що регулярне тривале застосування ібупрофену може зменшити кардіопротекторний ефект низьких доз ацетилсаліцилової кислоти. Не вважається можливим клінічно значущий ефект при випадковому застосуванні ібупрофену.

Дигоксин. Одночасне застосування ібупрофену з препаратами дигоксину може збільшити рівень дигоксину в сироватці крові. Перевірка сироватки-дигоксину зазвичай не потрібна при правильному застосуванні (максимум протягом 3 днів).

Кортикоїди. Кортикоїди також можуть збільшити ризик виникнення побічних реакцій, особливо таких, що пов'язані зі шлунково-кишковим трактом (ШКТ) (виразка або шлунково-кишкова кровотеча).

Антитромбоцитарні засоби (наприклад, клопідогрель та тіоклопідин). Збільшення ризику шлунково-кишкових кровотеч.

Антикоагулянти. НПЗЗ можуть посилювати дію антикоагулянтів, таких як варфарин та гепарин. У разі одночасного застосування рекомендується контролювати рівень коагуляції. *Фенітоїн.* Одночасне застосування ібупрофену з препаратами фенітоїну може збільшити рівень фенітоїну в сироватці крові. Зазвичай перевірка рівня фенітоїну в сироватці крові не потрібна при правильному застосуванні (максимум протягом 3 днів).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Може збільшити ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Літій. Одночасне застосування ібупрофену з препаратами літію може підвищити рівень літію в сироватці крові. Зазвичай перевірка рівня літію в сироватці крові не потрібна для правильного застосування (максимум протягом 3 днів).

Пробенецид та сульфінпіразон. Лікарські засоби, що містять пробенецид або сульфінпіразон, можуть уповільнювати виведення ібупрофену.

Діуретики, інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори та антагоністи ангіотензину II. Діуретики та інгібітори АПФ можуть посилювати нефротоксичність НПЗЗ. НПЗЗ можуть зменшити дію діуретиків та інших антигіпертензивних засобів. У пацієнтів із нирковою недостатністю (наприклад, зневоднені пацієнти або пацієнти літнього віку з порушеннями функції нирок) супутнє лікування інгібіторами АПФ, бета-адреноблокаторами або антагоністами ангіотензину II та інгібіторами циклооксигенази може бути пов'язане з порушеннями функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, які зазвичай є оборотними. Тому супутній прийом слід проводити з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні бути гідратованими, також необхідно розглянути можливість моніторингу нирок після початку супутнього лікування та проводити періодичний моніторинг. Одночасний прийом інгібіторів АПФ та ібупрофену може призвести до гіперкаліємії.

Калійзберігаючі діуретики. Одночасне застосування ібупрофену та калійзберігаючих діуретиків може бути пов'язане зі збільшенням рівня калію, тому рекомендується контролювати плазматичний рівень калію.

Метотрексат. НПЗЗ пригнічують каналцеву секрецію метотрексату, тому можуть виникати певні метаболічні взаємодії, що призводить до зменшення кліренсу метотрексату. Введення ібупрофену за 24 години до або після введення метотрексату може спричинити підвищення плазматичного рівня метотрексату з подальшим збільшенням його токсичної дії. Тому слід уникати одночасного застосування НПЗЗ та високих доз метотрексату. Крім того, слід враховувати потенційний ризик взаємодії при лікуванні низькими дозами метотрексату, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок. При комбінованому лікуванні слід контролювати функцію нирок.

Циклоспорин. Ризик порушення функції нирок підвищується через одночасний прийом із певними НПЗЗ. Цей ефект також не можна виключати при поєднанні циклоспорину та ібупрофену.

Зидовудин. Підвищений ризик гематологічної токсичності при прийомі НПЗЗ разом із зидовудином. Є дані про підвищений ризик гемартрозів та гематом у ВІЛ (+) гемофіліків, які одночасно застосовують зидовудин та ібупрофен. Рекомендується аналіз крові через 1-2 тижні після початку спільного застосування.

Сульфонілсечовина. Клінічні дослідження продемонстрували взаємодію між НПЗЗ та сульфонілсечовинами. Хоча інформація про взаємодію між ібупрофеном та сульфонілсечовинами відсутня, з профілактичною метою рекомендується перевіряти рівень глюкози у плазмі крові при їх одночасному застосуванні.

Хінолонові антибіотики. Дані на тваринах вказують на те, що НПЗЗ можуть збільшити ризик судом, пов'язаних із хінолоновими антибіотиками. У пацієнтів, які приймають НПЗЗ та хінолони, може бути підвищений ризик розвитку судом.

Міфепристон. НПЗЗ не слід вводити протягом 8-12 днів після введення міфепристону, оскільки ефект цього лікарського засобу може бути зменшений.

Баклофен. Ібупрофен може посилювати токсичність баклофену шляхом можливого накопичення через ниркову недостатність, спричинену ібупрофеном.

Пентоксифілін. У пацієнтів, які застосовують ібупрофен у поєднанні з пентоксифіліном, можливе збільшення ризику кровотечі, тому рекомендується контролювати час кровотечі.

Такролімус. Одночасний прийом з ібупрофеном може збільшити ризик нефротоксичності.

Аміноглікозиди. НПЗЗ можуть посилювати нефротоксичність аміноглікозидів, навіть

більше, якщо аміноглікозиди вводили у великих дозах протягом тривалого періоду часу. *Алкоголь.* Слід уникати застосування ібупрофену особам з хронічним вживанням алкоголю через підвищений ризик виникнення побічних ефектів з боку ШКТ, включаючи кровотечі.

Екстракти трав. Гінкго білоба може посилити ризик кровотечі при одночасному застосуванні з даним лікарським засобом.

Особливості застосування

Серцево-судинні тромботичні події.

Клінічні дослідження декількох селективних та неселективних НПЗЗ ЦОГ-2 тривалістю до трьох років показали підвищений ризик серйозних тромботичних подій серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда та інсульт, які можуть бути летальними. Виходячи з наявних даних, неясно чи є ризик розвитку тромботичних подій однаковим для всіх НПЗЗ чи ні. Відносне збільшення кількості серйозних тромботичних подій у серцево-судинних захворюваннях порівняно з вихідним рівнем, спричиненим застосуванням НПЗЗ, є подібним у пацієнтів з та без відомого серцево-судинного захворювання або факторів ризику серцево-судинних захворювань. Однак пацієнти з відомим серцево-судинним захворюванням або факторами ризику мали вищу абсолютну частоту серйозних тромботичних подій серцево-судинної системи. Деякі дослідження виявили, що підвищений ризик серйозних тромботичних подій починався вже з перших тижнів лікування. Підвищення тромботичного ризику серцево-судинних захворювань найбільш стабільно спостерігалось при застосуванні вищих доз. Щоб мінімізувати потенційний ризик виникнення небажаної серцево-судинної події у пацієнтів, які отримували НПЗЗ, необхідно застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого терміну. Лікарі та пацієнти повинні зберігати пильність щодо розвитку таких подій протягом усього курсу лікування, навіть за відсутності попередніх симптомів з боку серцево-судинної системи. Пацієнти повинні бути проінформовані про симптоми серйозних серцево-судинних подій та кроки, які слід вжити у разі їх виникнення. Немає переконливих доказів того, що одночасне застосування аспіріну знижує підвищений ризик серйозних тромботичних подій серцево-судинної системи, пов'язаних із застосуванням НПЗЗ. Одночасне застосування аспіріну та НПЗЗ, таких як ібупрофен, підвищує ризик серйозних подій з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Повідомлялося про випадки синдрому Коуніса у пацієнтів, які отримували лікування ібупрофеном. Синдром Коуніса визначається як серцево-судинні симптоми, спричинені алергічною реакцією або реакцією гіперчутливості, пов'язаною зі звуженням коронарних артерій, що потенційно може призвести до інфаркту міокарда.

Статус після операції аортокоронарного шунтування (АКШ).

Два великих контрольованих клінічних дослідження селективного НПЗЗ ЦОГ-2 для лікування болю в перші 10-14 днів після операції АКШ виявили підвищену частоту інфаркту міокарда та інсульту. НПЗЗ протипоказані на фоні АКШ.

Пацієнти після інфаркту міокарда (ІМ).

Обсерваційні дослідження продемонстрували, що пацієнти, які отримували НПЗЗ у період після ІМ, мали підвищений ризик повторного інфаркту, смерті, пов'язаної з серцево-судинною діагностикою, та загальної смертності, починаючи з першого тижня лікування. У цій же когорті частота смерті в перший рік після ІМ становила 20 на 100 пацієнто-років у пацієнтів, які отримували НПЗЗ, порівняно з 12 на 100 пацієнто-років у тих, які не контактували з НПЗЗ. Хоча абсолютна частота смертності дещо знизилася після першого року після ІМ, підвищений відносний ризик смерті у користувачів НПЗЗ зберігався принаймні протягом наступних 4 років спостереження. Слід уникати застосування лікарського засобу пацієнтам з нещодавнім інфарктом міокарда, за винятком випадків, коли очікується, що користь переважатиме ризик рецидивуючих тромботичних подій з

боку серцево-судинної системи. Застосовуючи лікарський засіб пацієнтам з нещодавнім ІМ, слід спостерігати за ними щодо ознак виникнення ішемії серця.

Шлунково-кишкова кровотеча, виразки та перфорація.

НПЗЗ, включаючи ібупрофен, спричиняють серйозні побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), включаючи запалення, кровотечу, виразки та перфорацію стравоходу, шлунка, тонкої або товстої кишки, що може бути летальним. Ці серйозні побічні явища можуть виникнути в будь-який час, з попереджувальними симптомами або без них, у пацієнтів, які лікуються НПЗЗ. Лише у кожного 5 пацієнта, у якого розвивається серйозне побічне явище з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту при терапії НПЗЗ, є симптоматичним. Виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, груба кровотеча або перфорація, спричинені НПЗЗ, виникали приблизно у 1 % пацієнтів, які отримували лікування протягом 3-6 місяців, і приблизно у 2-4 % пацієнтів, які отримували лікування протягом 1 року. Однак навіть короточасна терапія не обходиться без ризику.

Фактори ризику шлунково-кишкової кровотечі, виразки та перфорації:

У пацієнтів з виразковою хворобою та/або шлунково-кишковою кровотечею в анамнезі, які застосовували НПЗЗ, ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі підвищувався більш ніж у 10 разів порівняно з пацієнтами без факторів ризику. Інші фактори, що підвищують ризик шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів, які лікуються НПЗЗ, включають більш тривалу терапію НПЗЗ; одночасне застосування пероральних кортикостероїдів, аспірину, антикоагулянтів або селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС); Куріння; вживання спиртних напоїв; похилий вік; і поганий загальний стан здоров'я. Більшість постмаркетингових повідомлень про летальні випадки з боку шлунково-кишкового тракту виникали у пацієнтів літнього віку або ослаблених осіб. Крім того, пацієнти з прогресуючим захворюванням печінки та/або коагулопатією мають підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі.

Стратегії мінімізації ризику з боку шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які отримують НПЗЗ:

Рекомендовано застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого часу, уникати введення більше одного НПЗЗ одночасно. Слід уникати застосування пацієнтам з підвищеним ризиком, за винятком випадків, коли очікується, що користь переважатиме підвищений ризик кровотечі. Для таких пацієнтів, а також з активною шлунково-кишковою кровотечею необхідно розглянути можливість альтернативних методів лікування, крім НПЗЗ. Необхідно спостерігати на предмет ознак та симптомів появи виразки та кровотечі з боку шлунково-кишкового тракту під час терапії НПЗЗ. Якщо є підозра на серйозне побічне явище з боку шлунково-кишкового тракту, треба негайно розпочати обстеження та лікування, а також припинити прийом лікарського засобу. У контексті одночасного застосування низьких доз аспірину для кардіопрофілактики слід ретельніше спостерігати за пацієнтами щодо ознак шлунково-кишкової кровотечі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гепатотоксичність.

Підвищення рівня АЛТ або АСТ (у 3 або більше разів перевищує верхню межу норми [ВМН]) було зареєстровано приблизно у 1 % пацієнтів, які отримували НПЗЗ у клінічних дослідженнях. Крім того, повідомлялося про рідкісні, іноді летальні, випадки тяжкого ураження печінки, включаючи фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність. Підвищення рівня АЛТ або АСТ (менше ніж утричі ВМН) може виникати у 15 % пацієнтів, які лікуються НПЗЗ, включаючи ібупрофен.

Рекомендовано інформувати пацієнтів про ознаки та симптоми гепатотоксичності (наприклад, нудоту, втому, млявість, діарею, свербіж, жовтяницю, болючість у правому верхньому квадранті та симптоми, схожі на грип). При розвитку клінічних ознак та симптомів, що відповідають захворюванню печінки, або при виникненні системних проявів (наприклад, еозинофілія, висип тощо), негайно припинити прийом лікарського засобу та провести обстеження стану пацієнта.

Гіпертонічна хвороба.

НПЗЗ, включаючи ібупрофен, можуть призвести до нового початку артеріальної гіпертензії або погіршення вже існуючої артеріальної гіпертензії, що може сприяти збільшенню частоти серцево-судинних подій. Пацієнти, які приймають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), тіазидні діуретики або петльові діуретики, можуть мати порушення відповіді на ці засоби при прийомі НПЗЗ. Необхідно контролювати артеріальний тиск під час початку застосування НПЗЗ та протягом усього курсу терапії.

Серцева недостатність і набряки.

Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration продемонстрував приблизно двократне збільшення кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності у пацієнтів, які отримували лікування ЦОГ-2, та пацієнтів, які не отримували НПЗЗ. У наявних даних досліджень пацієнтів із серцевою недостатністю використання НПЗЗ підвищувало ризик ІМ, госпіталізації з приводу серцевої недостатності та смерті. Крім того, затримка рідини та набряк спостерігалися у деяких пацієнтів, які отримували НПЗЗ. Застосування ібупрофену може знизити ефективність засобів для лікування серцево-судинної системи (наприклад, діуретиків, інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину [БРА]) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати застосування ібупрофену пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю, за винятком випадків, коли очікується, що користь переважатиме ризик погіршення серцевої недостатності. Якщо ібупрофен застосовують пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю, слід спостерігати за пацієнтами щодо ознак погіршення серцевої недостатності.

Ниркова токсичність та гіперкаліємія.

Ниркова токсичність.

Довготривале застосування НПЗЗ призводило до ниркового папілярного некрозу та інших ниркових ушкоджень. Ниркова токсичність також спостерігалася у пацієнтів, у яких ниркові простагландини відіграють компенсаторну роль у підтримці ниркової перфузії. У цих пацієнтів введення НПЗЗ може спричинити дозозалежне зниження утворення простагландинів і, в другу чергу, ниркового кровотоку, що може спровокувати ниркову декомпенсацію. Найбільшому ризику цієї реакції схильні пацієнти з порушенням функції нирок, дегідратацією, гіповолемією, серцевою недостатністю, порушенням функції печінки, ті, хто приймає діуретики та інгібітори АПФ або БРА, а також люди похилого віку. Припинення терапії НПЗЗ зазвичай супроводжується відновленням до стану, що передував лікуванню. Інформація з контрольованих клінічних досліджень щодо застосування лікарського засобу пацієнтам з прогресуючою нирковою недостатністю відсутня. Прогресування ниркової дисфункції у пацієнтів з уже існуючою нирковою недостатністю можуть прискоритися. Рекомендовано контролювати стан дегідратації або гіповолемії у пацієнтів, до початку лікування. Слід контролювати функцію нирок у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки, серцевою недостатністю, дегідратацією або гіповолемією під час лікування. Слід уникати застосування ібупрофену пацієнтам із прогресуючою нирковою недостатністю, за винятком випадків, коли очікується, що користь переважатиме ризик погіршення функції нирок. Якщо ібупрофен застосовують пацієнтам з прогресуючою нирковою недостатністю, слід спостерігати за пацієнтами щодо ознак погіршення функції нирок.

Гіперкаліємія.

Повідомлялося про підвищення концентрації калію в сироватці крові, включаючи гіперкаліємію, при застосуванні НПЗЗ навіть у деяких пацієнтів без порушення функції нирок. У пацієнтів з нормальною функцією нирок ці ефекти були пов'язані зі станом гіпоренімічного-гіпоальдостеронізму.

Анафілактичні реакції.

Ібупрофен асоціювався з анафілактичними реакціями у пацієнтів з відомою гіперчутливістю до ібупрофену та без неї, а також у пацієнтів з аспірин-чутливою астмою. При виникненні анафілактичної реакції надати невідкладну допомогу.

Загострення бронхіальної астми, пов'язане з чутливістю до аспірину.

Субпопуляція пацієнтів з астмою може мати аспірин-чутливу астму, яка може включати хронічний риносинусит, ускладнений поліпами носа; важкий, потенційно смертельний бронхоспазм; та/або непереносимість аспірину та інших НПЗЗ. Оскільки повідомлялося про перехресну реактивність між аспірином та іншими НПЗЗ у таких пацієнтів, чутливих до аспірину, ібупрофен протипоказаний пацієнтам з цією формою чутливості до аспірину. При застосуванні ібупрофену у пацієнтів з уже існуючою астмою (без відомої чутливості до аспірину) слід спостерігати за пацієнтами щодо змін у ознаках та симптомах астми.

Серйозні шкірні реакції.

НПЗЗ, включаючи ібупрофен, можуть викликати серйозні побічні реакції шкіри, такі як ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, які можуть бути летальними. Ці серйозні події можуть виникнути без попередження. Необхідно інформувати пацієнтів про ознаки та симптоми серйозних шкірних реакцій, а також припиняти застосування ібупрофену при першій появі шкірного висипу або будь-яких інших ознак гіперчутливості. Ібупрофен протипоказаний пацієнтам з попередніми серйозними шкірними реакціями на НПЗЗ.

Реакція на лікарські засоби з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

Повідомлялося про лікарську реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) у пацієнтів, які приймали НПЗЗ, такі як ібупрофен. Деякі з цих подій були смертельними або небезпечними для життя. DRESS зазвичай, хоча і не виключно, проявляється лихоманкою, висипом, лімфаденопатією та/або набряком обличчя. Інші клінічні прояви можуть включати гепатит, нефрит, гематологічні відхилення, міокардит або міозит. Іноді симптоми DRESS можуть нагадувати гостру вірусну інфекцію. Часто спостерігається еозинофілія. Оскільки цей розлад є варіабельним за своїми проявами, можуть бути залучені інші системи органів. Ранні прояви гіперчутливості, такі як лихоманка або лімфаденопатія, можуть бути присутніми, навіть якщо висип не очевидний. За наявності таких ознак або симптомів слід припинити прийом ібупрофену та негайно обстежити пацієнта.

Токсичність для плода.

Передчасне закриття артеріальної протоки плода.

Слід уникати застосування НПЗЗ, включаючи ібупрофен, у вагітних жінок приблизно на 30 тижні вагітності та пізніше. НПЗЗ, включаючи ібупрофен, підвищують ризик передчасного закриття артеріальної протоки плода приблизно на цьому гестаційному віці.

Олігогідрамніони/неонатальні порушення функції нирок.

Застосування НПЗЗ, включаючи ібупрофен, приблизно на 20 тижні вагітності або пізніше може спричинити порушення функції нирок плода, що призводить до олігогідрамніону та, в деяких випадках, до неонатального порушення функції нирок. Ці небажані наслідки спостерігаються, в середньому, через кілька днів або тижнів лікування, хоча про маловоддя рідко повідомлялося вже через 48 годин після початку прийому НПЗЗ. Олігогідрамніон часто, але не завжди, є оборотним при припиненні лікування. Ускладнення тривалого олігогідрамніону можуть, наприклад, включати контрактури кінцівок і затримку дозрівання легенів. У деяких постмаркетингових випадках порушення функції нирок новонароджених, було необхідно обмінне переливання крові або діаліз. Якщо лікування НПЗЗ необхідне приблизно між 20 тижнями та 30 тижнями вагітності, застосування ібупрофену слід обмежити до найнижчої ефективної дози та найкоротшої можливої тривалості. Провести УЗ-моніторинг амніотичної рідини, якщо лікування ібупрофеном триває понад 48 годин. У разі виникнення олігогідрамніону слід припинити прийом ібупрофену та спостерігати за станом пацієнтки.

Гематологічна токсичність.

У пацієнтів, які отримували НПЗЗ, виникала анемія. Це може бути пов'язано з прихованою або важкою крововтратою з боку шлунково-кишкового тракту, затримкою рідини або впливом на еритропоез. Якщо у пацієнта, який застосовує ібупрофен, є будь-які ознаки або симптоми анемії, слід контролювати гемоглобін та гематокрит. НПЗЗ, включаючи ібупрофен, можуть підвищувати ризик розвитку кровотечі. Супутні захворювання, такі як порушення згортання крові, одночасне застосування варфарину, інших антикоагулянтів, антитромбоцитарних засобів (наприклад, аспірину), інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну норадреналіну, можуть підвищувати цей ризик. Рекомендовано спостерігати за цими пацієнтами на предмет ознак кровотечі. Ібупрофен необхідно розводити перед застосуванням. Інфузія лікарського засобу без розведення може спричинити гемоліз.

Маскування запалення і лихоманки.

Фармакологічна активність ібупрофену у зменшенні запалення та, можливо, лихоманки, може зменшити корисність діагностичних ознак для виявлення інфекцій.

Лабораторний моніторинг.

Оскільки серйозна шлунково-кишкова кровотеча, гепатотоксичність та пошкодження нирок можуть виникати без попереджувальних симптомів або ознак, необхідно періодично спостерігати за пацієнтами, які отримують довготривале лікування НПЗЗ за допомогою ЗАК.

Порушення зору.

Повідомлялося про нечіткість або зниження зору, скотомати та зміни колірного зору при застосуванні перорального ібупрофену. Відмініть прийом ібупрофену, Якщо у пацієнта з'являються скарги з боку органів зору необхідне офтальмологічне обстеження.

Асептичний менінгіт

Асептичний менінгіт з лихоманкою та комою спостерігався у пацієнтів, які отримували пероральну терапію ібупрофеном. Хоча, ймовірно, це частіше виникає у пацієнтів із системним червоним вовчаком та пов'язаними з ним захворюваннями сполучної тканини, про нього повідомлялося у пацієнтів, які не мають основного хронічного захворювання. Якщо у пацієнта, який приймає ібупрофен, розвиваються ознаки або симптоми менінгіту, слід розглянути, чи пов'язані ці ознаки або симптоми з терапією ібупрофеном.

Важлива інформація про допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить 650 мг натрію на 100 мл розчину. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона / плода. Дані досліджень вказують на підвищений ризик викидня, вроджених вад після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранній стадії вагітності. Вважається, що ризик підвищується зі збільшенням дози та тривалості терапії. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування ібупрофену може спричинити олігогідрамніоз внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування. Тому НПЗЗ не слід приймати у перші два триместри вагітності або під час пологів, якщо тільки очікувана користь для пацієнтки не перевищує потенційний ризик для плода. Якщо ібупрофен застосовує жінка, яка намагається завагітніти, або протягом I і II триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Допологовий моніторинг олігогідрамніозу та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу ібупрофену протягом декількох днів, починаючи з 20-го

гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніоз або звуження артеріальної протоки.

Під час III триместру вагітності при застосуванні будь-яких інгібіторів синтезу простагландину можливі такі впливи на плід як серцево-легенева токсичність (передчасне звуження / закриття артеріальної протоки плода з легеневою гіпертензією) та порушення функції нирок (див. вище), яке може прогресувати до ниркової недостатності з проявом олігогідрамніону. Ібупрофен протипоказаний у III триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання») через можливість пригнічення скорочувальної функції матки, що може призвести до збільшення тривалості пологів із тенденцією до підвищення кровотечі у матері та дитини, навіть при застосуванні низьких доз.

Період годування груддю

Незначна кількість ібупрофену виявлялась у грудному молоці. На даний час невідомо про шкідливі наслідки для немовлят, тому для короточасного лікування з меншими дозами переривання грудного вигодовування зазвичай не потрібно. Однак рекомендується перервати грудне вигодовування при застосуванні доз, що перевищують 1200 мг на добу, або довших періодів лікування через потенційну здатність пригнічувати синтез простагландинів у новонароджених.

Фертильність

Лікарські засоби, які інгібують синтез циклооксигенази / простагландинів, можуть спричиняти порушення фертильності у жінок, впливаючи на овуляцію. Це є оборотним після припинення лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

За умови застосування у рекомендованих дозах лікарський засіб не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Пацієнтам, які відчувають запаморочення, сонливість, дезорієнтацію або порушення зору при прийомі НПЗЗ, слід відмовитися від керування автотранспортом та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози

Для того, щоб мінімізувати небажані ефекти, лікарський засіб слід вводити у мінімальних ефективних дозах протягом мінімального періоду часу.

Слід підтримувати адекватну гідратацію пацієнта, щоб мінімізувати ризик можливих побічних реакцій з боку нирок.

Для знеболювання (лікування болю)

Доза становить від 400 мг до 800 мг внутрішньовенно кожні 6 годин у разі необхідності. Час інфузії має бути не менше 30 хвилин.

Максимальна добова доза становить 3200 мг.

Лікування симптомів гарячки

Доза становить 400 мг внутрішньовенно, потім 400 мг кожні 4-6 годин або 100-200 мг кожні 4 години, якщо необхідно. Час інфузії має бути не менше 30 хвилин.

Максимальна добова доза становить 3200 мг.

Педіатричні пацієнти

Для знеболення (лікування болю) і гарячки

Вік від 12 до 17 років.

Доза становить 400 мг внутрішньовенно кожні 4-6 годин при необхідності. Час інфузії має бути не менше 10 хвилин.

Максимальна добова доза становить 40 мг/кг або 2400 мг залежно від того, що менше.

Вік від 6 місяців до 12 років

Доза становить 10 мг/кг внутрішньовенно до максимальної разової дози 400 мг кожні 4-6 годин, якщо необхідно. Час інфузії має бути не менше 10 хвилин. Максимальна добова доза становить 40 мг/кг або 2400 мг залежно від того, що менше.

Дозування для педіатричних пацієнтів, необхідне для лікування гарячки та болю

Вікова група	Доза	Інтервал застосування	Мінімальний час інфузії	Максимальна добова доза
Від 6 місяців до менше 12 років	10 мг/кг до максимум 400 мг	При необхідності кожні 4-6 годин	10 хвилин	*40 мг/кг або 2400 мг
12-17 років	400 мг	При необхідності кожні 4-6 годин	10 хвилин	*40 мг/кг або 2400 мг

* Максимальна добова доза становить 40 мг/кг або 2400 мг, залежно від того, що менше.

Вік від 3 місяців до менше 6 місяців

Дозування: разова доза - 10 мг/кг внутрішньовенно, до максимальної разової дози 100 мг. Час інфузії має бути не менше 10 хвилин.

Перед введенням необхідно візуально перевірити розчин для парентерального введення на наявність твердих часток і зміну кольору. Якщо спостерігаються видимі непрозорі частинки, зміна кольору або інші сторонні часточки, розчин не слід використовувати.

Діти

Лікарський засіб можна застосовувати дітям віком від 3 місяців.

Передозування

Період напіввиведення при передозуванні становить 1,5–3 години.

Симптоми. У більшості пацієнтів застосування значної кількості НПЗЗ спричиняло лише нудоту, блювання, біль в епігастральній ділянці, дуже рідко – діарею. Можуть також виникати шум у вухах, головний біль, запаморочення та шлунково-кишкова кровотеча. При більш тяжкому отруєнні можуть виникати токсичні ураження центральної нервової системи, які проявляються у вигляді сонливості, ністагму, порушення зору, інколи – збудженого стану та дезорієнтації або коми. Інколи у пацієнтів спостерігаються судоми. При тяжкому отруєнні може виникати гіперкаліємія та метаболічний ацидоз, гостра ниркова недостатність, пошкодження печінки, артеріальна гіпотензія, дихальна недостатність та ціаноз. У хворих на бронхіальну астму може спостерігатися загострення перебігу астми. *Лікування.* Спеціального антидоту немає, слід розпочати симптоматичне лікування. Терапевтичні можливості лікування інтоксикації диктуються ступенем, рівнем та клінічними симптомами відповідно до загальної практики інтенсивної терапії.

Побічні реакції

Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними). Найчастіше виникають побічні реакції з боку ШКТ, які здебільшого залежать від дози. Можуть виникати пептичні виразки, перфорації ШКТ або кровотечі, іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку. Повідомлялося про нудоту, блювання, діарею, метеоризм, запор, диспепсію, біль у животі, мелену, криваве блювання, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона. Рідше спостерігався гастрит. Дуже рідко повідомляли про тяжкі реакції підвищеної чутливості (включаючи реакції у місці інфузії, анафілактичний шок) та серйозні шкірні побічні реакції, такі як бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), мультиформну еритему та алопецію. Описано загострення інфекційних запалень (наприклад, розвиток некротизуючого фасциїту), що збігається із застосуванням НПЗЗ. Можливо, це пов'язано з механізмом дії НПЗЗ. Під час інфекції вітряної віспи можуть спостерігатися фоточутливість, алергічний васкуліт, у виняткових випадках – тяжкі шкірні інфекції та ускладнення м'яких тканин. Повідомляли про набряки,

гіпертензію та серцеву недостатність у зв'язку з лікуванням НПЗЗ. Клінічні дослідження показують, що застосування ібупрофену, особливо у високій дозі (2400 мг/добу), може бути пов'язане з невеликим підвищеним ризиком артеріальних тромботичних подій (наприклад, інфаркту міокарда або інсульту).

MedDRA, Органи та системи	Частота	Побічні реакції
Лабораторні показники, інфекції	Дуже рідко	Описано загострення інфекційних запалень (наприклад, розвиток некротизуючого фасциїту), що збігається із застосуванням НПЗЗ. Можливо, це пов'язано з механізмом дії НПЗЗ.
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже рідко	Порушення кровотворення (анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія та панцитопенія). Першими симптомами є гарячка, біль у горлі, поверхневі рани в роті, грипоподібні явища, носова кровотеча та шкірна кровотеча.
З боку імунної системи	Нечасто	Реакції підвищеної чутливості. Висипання на шкірі, свербіж, напади астми.
	Дуже рідко	Системний червоний вовчак (СЧВ), тяжкі реакції підвищеної чутливості, набряк обличчя, набряк язика, набряк гортані зі звуженням дихальних шляхів, утруднене дихання, відчуття серцебиття, гіпотензія та шок.
З боку психіки	Нечасто	Тривожність, неспокій.
	Рідко	Психотичні реакції, нервозність, дратівливість, розгубленість або дезорієнтація, депресія.
З боку нервової системи	Дуже часто	Втома, головний біль, запаморочення.
	Нечасто	Безсоння, збудження, дратівливість.
	Дуже рідко	Асептичний менінгіт (ригідність м'язів шиї, головний біль, нудота, блювання, гарячка або сплутаність свідомості).
З боку органів зору	Нечасто	Порушення зору.
	Рідко	Оборотна токсична амбліопія.
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Часто	Вертиго.
	Нечасто	Шум у вухах.
	Рідко	Порушення слуху.
З боку серцево-судинної системи	Дуже рідко	Відчуття серцебиття, серцева недостатність, інфаркт міокарда. Артеріальна гіпертензія.
	Частота невідома	Синдром Коуніса
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Дуже рідко	Астма, бронхоспазм, задишка, хрипи.
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Печія, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм, діарея, запор та незначні шлунково-кишкові кровотечі, які можуть спричинити анемію у виняткових випадках.
	Часто	Виразки ШКТ, потенційно з кровотечами та перфорацією. Виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона.

	<i>Нечасто</i>	Гастрит.
	<i>Рідко</i>	Стеноз стравоходу, загострення дивертикульозу, неуточнений геморагічний коліт. Якщо трапляються шлунково-кишкові кровотечі, це може спричинити анемію та гематемезис.
	<i>Дуже рідко</i>	Езофагіт, панкреатит, утворення кишкових, діафрагмоподібних стриктур.
<i>З боку печінки і жовчовивідних шляхів</i>	<i>Рідко</i>	Жовтяниця, порушення функції печінки, ураження печінки, особливо при тривалій терапії гострого гепатиту.
	<i>Частота невідома</i>	Печінкова недостатність.
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	<i>Часто</i>	Шкірні висипання.
	<i>Нечасто</i>	Кропив'янка, свербіж, пурпура (включаючи алергічну пурпуру).
	<i>Дуже рідко</i>	Бульозні або везикулярні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит. Реакції світлочутливості та алергічний васкуліт. У виняткових випадках – тяжкі шкірні реакції при вітряній віспі.
	<i>Частота невідома</i>	Індукована лікарськими засобами еозинофілія із системними симптомами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГТЕП), реакції фоточутливості.
<i>З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>	<i>Рідко</i>	Ригідність м'язів шиї.
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>	<i>Нечасто</i>	Знижена екскреція сечі, набряки, особливо у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або нирковою недостатністю, нефротичним синдромом, інтерстиціальним нефритом, який може супроводжуватися гострою нирковою недостатністю.
	<i>Рідко</i>	Папілярний некроз, особливо при тривалій терапії, підвищена концентрація сечової кислоти в сироватці крові.
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	<i>Часто</i>	Біль і відчуття печіння у місці введення.
	<i>Частота невідома</i>	Набряк, гематома або кровотеча у місці введення.

Досвід клінічних випробувань ібупрофену.

Дорослі пацієнти - 560 пацієнтів зазнали впливу ібупрофену, 438 – лікування болю та 122 – з гарячкою. У дослідженнях болю ібупрофен розпочинали інтраопераційно та вводили у дозі 400 мг або 800 мг кожні 6 годин протягом 3 днів. У дослідженнях гарячки ібупрофен призначали в дозах 100 мг, 200 мг або 400 мг кожні 4 або 6 годин протягом 3 днів. Найчастішим типом побічної реакції, що виникає при пероральному застосуванні ібупрофену, є шлунково-кишковий.

Дослідження болю - частота виникнення побічних реакцій, зазначена в наступній таблиці, була отримана в результаті багатоцентрових контрольованих клінічних досліджень за участю післяопераційних пацієнтів, в яких порівнювали ібупрофен з плацебо у пацієнтів, які також отримували морфін за необхідності для лікування післяопераційного болю.

Таблиця 1: Післяопераційні пацієнти з побічними реакціями, що спостерігалися у $\geq 3\%$ пацієнтів у будь-якій групі лікування ібупрофен у дослідженнях болю*

* Усі пацієнти отримували супутній морфін під час цих досліджень.			
Побічна реакція	ібупрофен		Плацебо(N=287)
	400 мг (N=134)	800 мг (N=304)	
<i>Будь-яка реакція</i>	118 (88 %)	260 (86 %)	258 (90 %)
Нудота	77 (57 %)	161 (53 %)	179 (62 %)
Блювота	30 (22 %)	46 (15 %)	50 (17 %)
Метеоризм	10 (7 %)	49 (16 %)	44 (15 %)
Головний біль	12 (9 %)	35 (12 %)	31 (11 %)
Крововилив	13 (10 %)	13 (4 %)	16 (6 %)
Запаморочення	8 (6 %)	13 (4 %)	5 (2 %)
Набряк периферичний	1 (< 1 %)	9 (3 %)	4 (1 %)
Затримка сечі	7 (5 %)	10 (3 %)	10 (3 %)
Анемія	5 (4 %)	7 (2 %)	6 (2 %)
Знижений гемоглобін	4 (3 %)	6 (2 %)	3 (1 %)
Диспепсія	6 (4 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
Крововилив у рану	4 (3 %)	4 (1 %)	4 (1 %)
Дискомфорт у животі	4 (3 %)	2 (< 1 %)	0
Кашель	4 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Гіпокаліємія	5 (4 %)	3 (< 1 %)	8 (3 %)

Дослідження лихоманки.

Дослідження лихоманки проводилися у фебрильних госпіталізованих пацієнтів з малярією та гарячкових госпіталізованих пацієнтів з різними причинами лихоманки. У госпіталізованих пацієнтів з гарячкою з малярією побічні реакції, що спостерігалися принаймні у 2 пацієнтів, які отримували ібупрофен, включали біль у животі та закладеність носа. У госпіталізованих пацієнтів з лихоманкою (з усіх причин) побічні реакції, що спостерігаються більш ніж у 2 пацієнтів у будь-якій групі лікування, представлені в таблиці нижче.

Таблиця 2: Пацієнти з побічними реакціями спостерігалися у ≥ 3 % пацієнтів у будь-якій групі лікування ібупрофен у дослідженні лихоманки з усіх причин				
Побічна реакція	ІБУПРОФЕН			Плацебо N=28
	100 мг N=30	200 мг N=30	400 мг N=31	
<i>Будь-яка реакція</i>	27 (87 %)	25 (83 %)	23 (74 %)	25 (89 %)
Анемія	5 (17 %)	6 (20 %)	11 (36 %)	4 (14 %)
Еозинофілія	7 (23 %)	7 (23 %)	8 (26 %)	7 (25 %)
Гіпокаліємія	4 (13 %)	4 (13 %)	6 (19 %)	5 (18 %)
Гіпопротейнемія	3 (10 %)	0	4 (13 %)	2 (7 %)
Нейтропенія	2 (7 %)	2 (7 %)	4 (13 %)	2 (7 %)
Сечовина в крові підвищена	0	0	3 (10 %)	0
Гіпернатріємія	2 (7 %)	0	3 (10 %)	0
Гіпертонія	0	0	3 (10 %)	0
Гіпоальбумінемія	3 (10 %)	1 (3 %)	3 (10 %)	1 (4 %)
Артеріальна гіпотензія	0	2 (7 %)	3 (10 %)	1 (4 %)
Діарея	3 (10 %)	3 (10 %)	2 (7 %)	2 (7 %)
Пневмонія бактеріальна	3 (10 %)	1 (3 %)	2 (7 %)	0
Підвищення рівня ЛДГ у крові	3 (10 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	1 (4 %)
Тромбоцитопенія	3 (10 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	0
Бактеріємія	4 (13 %)	0	0	0

Педіатрична популяція.

Загалом 143 пацієнти віком від 6 місяців отримували ібупрофен у контрольованих клінічних дослідженнях. Найчастішими побічними реакціями (частота більше або дорівнює 2 %) у педіатричних пацієнтів, які отримували ібупрофен, були біль у місці інфузії, блювання, нудота, анемія та головний біль. Двадцять один госпіталізований пацієнт віком від 3 місяців до 6 місяців при лікуванні болю або лихоманки отримували ібупрофен, у відкритому неконтрольованому клінічному дослідженні, 18 з 21 пацієнта отримали лікування однією дозою.

Постмаркетинговий досвід.

Під час післяреєстраційного застосування ібупрофену були виявлені такі побічні реакції (та причинно-наслідковий зв'язок з впливом ібупрофену оцінити не завжди можливо), з боку шкіри та підшкірної клітковини: ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та фіксоване медикаментозне висипання.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність

Лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка. По 100 мл (400 мг) у флаконі, по 1 флакону в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

ВЕМ Ілач Сан. ве Тік. А.С., Туреччина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Черкезкой Органайз Санай Бьолгезі, Караагач Махалесі, Фатіх Бульварі № 38 Капаклі/Текірдак / Туреччина.