Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/685/calrofen-800-mg-4-ml-enjektor-cozelti-iceren-1-a
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M01AE01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALROFEN 800 mg /8 mL IV enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir 10 mL'lik ampul, 800 mg ibuprofen içeren 8 ml çözelti içerir.

Yardımcı maddeler:
Her bir 10 mL'lik ampulde;
Sodyum hidroksit: y.m. (pH ayarı için)
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak ve renksiz steril çözelti (pH: 6.40 – 8.40)

4. KLİNİK OZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CALROFEN,

- Hafif ve orta dereceli ağrı tedavisinde,
- Opioid analjeziklerle beraber orta ve ileri dereceli ağrı tedavisinde,
- Ateş tedavisinde,

kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

CALROFEN, en kısa sürede en düşük etkili dozda kullanılmalıdır Başlangıç tedavisine cevap alındıktan sonra, doz ve sıklık hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır. Toplam günlük doz 3200 mg'ı geçmemelidir.

Böbreklerdeki yan etki riskini azaltmak için, CALROFEN uygulamadan önce hastaların yeteri kadar hidrate olması sağlanmalıdır.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gerekli olan en düşük etkin dozun en kısa sürede kullanılması ile en aza indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Ağrı tedavisinde:

Gereksinime göre, 6 saatte bir 400 mg ila 800 mg arasındaki dozlarda uygulanmalıdır. İnfüzyon süresi minimum 30 dakika olmalıdır.

Ateş tedavisinde:

400 mg'lık uygulamayı takiben, gereksinime göre her 4-6 saatte bir 400 mg veya her 4 saatte bir 100-200 mg uygulanmalıdır. İnfüzyon süresi minimum 30 dakika olmalıdır.

Uygulama şekli:

CALROFEN, ancak uygun bir çözelti ile seyreltildikten sonra intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. Muhtemel geçimsizlikleri önlemek için CALROFEN sadece, %0.9 sodyum klorür çözeltisi, %5 dekstroz çözeltisi veya laktat ringer çözeltisi ile seyreltilmelidir (Bkz. Bölüm 6.2).

CALROFEN'in her 8 mL'si;

- % 0,9 Sodyum Klorür çözeltisi ile, en az 300 mL'de,
- %5 Dekstroz çözeltisi ile, en az 300 mL'de,
- Laktat Ringer çözeltisi ile, en az 500 mL'de

seyreltilmelidir.

İnfüzyon süresi minimum 30 dakika olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği: Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon: 17 yaşın altındaki pediyatrik popülasyonda etkinlik ve güvenilirliğine dair yeterli veri bulunmadığından, bu yaş grubunda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon: Olası yan etkilerden dolayı (Bkz. Bölüm 4.4) yaşlı hastalarda kullanımı sırasında dikkat edilmelidir. Genelde tedaviye en düşük doz ile başlanmalı, hastanın karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonları izlenmeli ve eşlik eden hastalık veya başka ilaç tedavisi olmamalıdır. Yaşlı hastalarda ciddi gastrointestinal advers olay riski artmıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

CALROFEN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Ibuprofen, diğer non steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlara veya CALROFEN içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Asetilsalisilik asit veya diğer NSAİ ilaç, kullanımı sonrası astım, ürtiker veya allerjik tip reaksiyon öyküsü olanlarda. Bu tür hastalarda NSAİİ'lere karşı ciddi, nadiren, ölümcül olabilen anafilaktik benzeri reaksiyonlar rapor edilmiştir.
- Koroner arter by-pass graft cerrahisi peri-operatif ağrı tedavisinde
- Gebeliğin son trimesteri
- Şiddetli kalp yetmezliği durumunda (NYHA Sınıf IV)
- Şiddetli karaciğer yetmezliği durumunda
- Şiddetli böbrek yetmezliği durumunda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler risk:

- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olara artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.
- CALROFEN koroner arter by-pass graft cerrahisi perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (GI) risk:

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.

<u>Kardiyovasküler trombotik olaylar:</u>

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü ya da inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bütünüyle ele alındığında epidemiyolojik çalışmalar, düşük doz

ibuprofenin (örn. < 1200 mg/gün), miyokard enfarktüsü riskinde artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmemektedir.

Kontrol altına alınmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği (NYHA II-III), mevcut iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serobrovasküler hastalığı olan hastalar, sadece dikkatli bir değerlendirme sonrasında ve yüksek dozlardan (2400 mg/gün) kaçınarak ibuprofen ile tedavi edilmelidirler.

Özellikle yüksek dozlarda ibuprofen (2400 mg/gün) kullanımı gerektiğinde, kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri olan (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara) hastalarda uzun süreli bir tedavi başlatılmadan önce de dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

Hipertansiyon:

İbuprofen dahil NSAİİ'lar yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilirler. Her iki durumda da kardiyovasküler olayların oluşma sıklığının artmasına katkıda bulunabilir. İbuprofen dahil NSAİİ'lar hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı yakından takip edilmelidir.

NSAİİ alımına bağlı olarak ADE inhibitörleri, tiyazid ya da kıvrım diüretikleri alan hastalarda, bu tedavilere yetersiz yanıt gelişebilir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. CALROFEN sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal (Gİ) etkiler, ülserasyon, kanama ve perforasyon riski:

İbuprofen dahil NSAİİ'lar mide, ince bağırsak veya kalın bağırsak inflamasyonu, kanaması, ülserasyonu ve perforasyonu gibi ölümcül olabilen ciddi gastrointestinal advers olaylara yol açabilirler. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ'lar ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da herhangi bir semptom vermeksizin ortaya çıkabilir. NSAİİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki gelişen beş hastadan sadece biri semptomatiktir. NSAİİ'ların neden olduğu üst gastrointestinal ülser, büyük kanama ya da perforasyon. 3-6 ay süreyle tedavi gören hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl süreyle tedavi gören hastaların ise %2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Daha uzun süreli kullanımda bu eğilim devam ederken tedavi süresince herhangi bir zamanda ciddi

gastrointestinal advers olay gelişme olasılığı artar. Ancak kısa süreli tedavi bile risksiz değildir.

Önceden ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalara ibuprofen dahil NSAİİ'ler önerilirken çok dikkatli olunmalıdır. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama hikayesi olan NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama görülme riski, bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hastalara göre 10 kattan daha fazladır. NSAİİ'lar ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal kanama riskini arttıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, daha uzun süreli NSAİİ tedavisi, sigara içimi, alkol kullanımı, ileri yaş, genel sağlık durumunun zayıf olmasıdır. Ani ölümcül gastrointestinal olaylar en çok yaşlı veya bakıma ihtiyaç duyan hastalarda görüldüğünden, bu hasta popülasyonunun tedavisinde özellikle dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda olası bir gastrointestinal advers olay riskini en aza indirmek için, en düşük etkin doz olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Hastalar ve doktorlar NSAİİ tedavisi boyunca, gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalı ve herhangi bir gastrointestinal advers olay şüphesi durumunda derhal değerlendirme ve tedaviyi başlatmalıdırlar. Ciddi gastrointestinal advers olay olasılığı ortadan kalkana kadar, NSAİİ tedavisinin sonlandırılması da alınacak tedbirler arasındadır. Yüksek riskli hastalarda NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Asetil salisilik asit 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 NSAİ ilaçlara karşı artan sıklıkta advers reaksiyon özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon mevcuttur.

<u>Ciddi deri reaksiyonları:</u>

İbuprofen dahil NSAİİ'lar, eksfolyatif dermatit Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ölümcül olabilen ciddi deri reaksiyonlarına neden olabilir. Bu ciddi etkiler herhangi bir uyarıcı semptom olmaksızın ortaya çıkabilir. Hastalar deri üzerinde

ciddi belirtilerin işaret ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli, deri döküntüsü veya başka bir aşırı duyarlılık belirtisi görüldüğü anda, CALROFEN tedavisi sonlandırılmalıdır.

Astımlı hastalar

Astımlı hastalarda asetil salisilik aside duyarlı astım olabilir. Asetil salisilik asit-duyarlı astımlı olan hastalarda asetil salisilik asit kullanımı ölümcül olabilen ciddi bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Bu tür asetil salisilik asit-duyarlı hastalarda asetil salisilik asit ve NSAİİ'lar arasında bronkospazm dahil çapraz reksiyonlar rapor edildiğinden, CALROFEN asetil salisilik asit duyarlı hastalarda kontrendikedir.

İbuprofenin bu tip hastalarda bronkospazma neden olduğu rapor edildiğinden, bronşiyal astımlı ya da bronşiyal astım hikayesi olan hastalara ibuprofen uygularken dikkatli olunmalıdır.

Oftalmolojik etkiler:

Çalışmalarda, ibuprofen uygulamasına dayandırılabilecek oküler değişiklikler gösterilmemiştir. Nadir olgularda, papillit, retrobulbar optik norit ve papillödem 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.

Karaciğer üzerindeki etkiler:

İbuprofen dahil NSAİİ'ları kullanan hastaların %15'inde, bir veya daha fazla karaciğer testinde sınırda yükselmeler görülebilir. Bu laboratuvar anormallikleri, devam eden tedavi ile ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya geçici olabilir. Hastalarda NSAİİ'larla yapılan klinik çalışmaların yaklaşık %1'inde, kayda değer ALT, AST yükselmeleri (normal üst değerlerin yaklaşık 3 veya daha fazla katı) rapor edilmiştir. Ek olarak sarılık, fulminant hepatit, karaciğer nekrozu, karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanan nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir. İbuprofen tedavisindeyken, hastada karaciğer fonksiyonunun bozulduğuna dair belirti ve/veya semptomlar oluşmuşsa veya karaciğer testleri anormalse, daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Eğer karaciğer hastalığı gelişimi ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar veya sistemik belirtiler (eozinofili, deri döküntüsü vb.) ortaya çıkarsa, ibuprofen tedavisi kesilmelidir.

Böbrekler üzerindeki etkiler:

Dehidrate olmuş hastalarda CALROFEN ile tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ'ların uzun süre kullanımı papiller nekroz ve diğer böbrek hasarları ile sonuçlanmaktadır. Böbrek toksisitesi, böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin telafi edici etkinliği olan hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ uygulaması prostaglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya ve ikincil olarak böbrek yetmezliğini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böbrek fonksiyonları bozukluğu, kalp yetmezliği ve karaciğer bozukluğu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlar ve yaşlılarda, bu reaksiyonun gelişme riski daha fazladır.

NSAİİ tedavisinin kesilmesi ile genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

İleri böbrek yetmezliği:

Kontrollü klinik çalışmalardan ibuprofenin ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Dolayısı ile ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda CALROFEN kullanılması önerilmez. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda CALROFEN ile tedavi gerekmekteyse, hastanın böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.

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.

Hematolojik Etkiler:

CALROFEN kullanım öncesinde seyreltilmelidir. CALROFEN'in seyreltilmeden infüze edilmesi hemolize neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.2).

İbuprofen dahil NSAİİ alan hastalarda anemi gelişebilir. Bu durum, sıvı tutulması, gizli veya aşikar gastrointestinal kan kaybı veya eritropoez üzerinde tam tamamlanmamış bir etkiden kaynaklanabilir. İbuprofen dahil NSAİİ'larla uzun süreli tedavideki hastalarda, anemi veya kan kaybı belirtisi veya semptomu varsa, hemoglobin veya hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

NSAİİ'larla trombosit agregasyonunu inhibe ederler ve bazı hastalarda kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, trombosit fonksiyonu üzerine etkileri kantitatif olarak daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Koagülasyon bozukluğu olan

veya antikoagülan kullanan hastalar gibi, trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz etkilenebilecek hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Enflamasyonun ve ateşin maskelenmesi:

Ateşin ve enflamasyonun düşürülmesinde ibuprofenin farmakolojik aktivitesi, bu belirtilerin nonenfeksiyoz ve ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasındaki tanılayıcı özelliklerini azaltabilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler gibi, daha önce ibuprofen kullanımı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. Aspirin triadı olan hastalarda CALROFEN kontrendikedir. Bu belirti kompleksi tipik olarak, daha önce nazal polipli veya polipsiz rinit geçirmiş astım hastalarında veya aspirin veya diğer NSAİİ'ların alımı sonrası ciddi potansiyel olarak ölümcül bronkospazm gösteren hastalarda oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.3).

Monitörizasyon:

Ciddi gastrointestinal ülserasyonları ve kanamalar, belirti ve bulgu olmaksızın da gelişebildiği için doktorlar gastrointestinal kanama belirti ve semptomlarını izlemelidir. Uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya testleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Klinik belirti ve semptomlar karaciğer ve böbrek hastalığı gelişimi ile uyumlu ise, sistemik belirtiler meydana geldiyse (eozinofili, döküntü gibi) veya anormal karaciğer değerleri devam ediyor veya daha da kötüleşiyorsa CALROFEN kullanımı sonlandırılmalıdır.

Yardımcı maddelere ilişkin uyarılar:

Bu tıbbi ürün 800 mg'lık doz başına 1 mmol'den az (23 mg) sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antiplatelet ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGAİ): Gastrointestinal kanama riskini arttırırlar.

Aminoglikozitler: NSAİİ'lar aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir.

Kortikosteroidler: NSAİİ'lar ile kullanıldığında kanama ve gastrointestinal ülserasyon riski artar. Hastalığın şiddetlenmesi veya böbrek yetmezliğinden kaçınmak için, uzayan kortikosteroid tedavisindeki hastalar, tedavi programlarına ibuprofen eklendiğinde, kortikosteroid tedavilerini aniden kesmek yerine yavaşça azaltmalıdırlar.

Bitkisel ekstreler: Ginkgo biloba (Japon eriği) NSAİİ'larla kullanıldığında kanama riskini arttırabilir.

Siklosporin: NSAİİ'larla kullanıldığında böbrekteki prostasiklin sentezinin azalmasına bağlı olarak nefrotoksisite riski artar.

Kardiyak glikozitleri: NSAİİ'lar kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltır ve plazma kalp glikozid seviyelerini arttırır. Kalp glikozidleri ile tedavi edilen hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Mifepriston: NSAİİ'lar mifepristonun etkilerini azaltabileceğinden, mifepriston uygulamasından sonraki 8-12 gün boyunca NSAİİ'lar kullanılmamalıdır.

Kinolon türevi antibiyotikler: Hayvan verileri NSAİİ'ların kinolon antibiyotikleriyle ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğine işaret etmektedir. NSAİİ ve kinolonları birlikte alan hastalarda konvülsiyon gelişme riski artabilir. Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

COX-2 inhibitörleri ve diğer NSAİİ'lar: Potansiyel aditif etkiler nedeniyle, selektif siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'lar ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Zidovudin: NSAİİ'lar zidovudin ile birlikte kullanıldığında hematolojik toksisite riski artar. Eş zamanlı zidovudin ile ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hematoma ve hemartroz riskinde artışa dair belirti bulunmaktadır.

Asetil salisilik asit: Asetilsalisilik asit ve ibuprofenin birlikte uygulanması, artan advers etki potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir.

Deneysel veriler, eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler bulunmasına rağmen, ibuprofenin uzun süreli ve sürekli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Arasıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

Beta-blokörler: NSAİİ'ler, beta-adrenoseptör bloke edici ilaçların antihipertansif etkilerini azaltır.

Kaptopril: Araştırmalar, ibuprofenin kaptoprilin sodyum atılımı üzerindeki etkisini azalttığını belirtmektedir.

Varfarin ve Antikoagülanlar: Varfarin ve NSAİİ'ların gastrointestinal kanama üzerine etkileri sinerjiktir. Bu ilaçları beraber kullanan hastalarda gastrointestinal kanama riski, bu ilaçları tek başına kullanan hastalara göre daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.4). NSAİİ'ların varfarin ile birlikte kullanımı ciddi bazen ölümcül kanama ile ilişkilendirilmiştir. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir ancak NSAİİ kullanımın uyardığı gastrointestinal ülserasyon veya varfarinin antikoagülan etkisi ile trombosit fonksiyonun inhibisyonuna NSAİ ilacın arttırıcı etkisinin bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir.

Antitrombositer ajanlar (Tiklopidin, klopidogrel): NSAİİ'lar, trombosit fonksiyonunun inhibisyonundan dolayı klopidogrel, tiklodipin ile kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

Metotreksat: NSAİİ'ların tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikmesini yarışmalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, NSAİİ'ların metotreksat toksisitesini arttırabileceğini göstermektedir. Metotreksat ve NSAİİ'lar birlikte kullanıldıklarında dikkatli olunmalıdır.

H_2 Antagonistleri: İnsan gönüllülerde yapılan çalışmalarda, simetidin veya ranitidinin ibuprofen ile birlikte uygulanımı ibuprofen serum konsantrasyonları üzerine önemli bir etki oluşturmamıştır.

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

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

Lityum: NSAİİ'lar, plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum klerensinde azalmaya neden olurlar. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artar ve lityum böbrek klerensi %20 azalır. Bu etki, NSAİİ'ların böbrek prostaglandin sentezini inhibe etmeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple, NSAİİ'lar ve lityum birlikte kullanıldıklarında hastalar lityum toksisitesi belirtileri için izlenmelidir.

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

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

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

Kolestramin: İbuprofen ile kolestraminin eş zamanlı uygulaması, ibuprofen absorbsiyonunu geciktirmekte ve azaltmaktadır (%25 oranında). Bu ilaçlar en az 2 saat arayla alınmalıdır.

Takrolimus: NSAİİ'lar takrolimus ile beraber verildiğinde nefrotoksisite riskinde olası bir artış beklenebilir. Prostasiklinin böbrekteki azalan sentezinden dolayı, NSAİİ'lar ve takrolimusun eş zamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın şekilde izlenmelidir.

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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C (3. trimesterde D'dir)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebeliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken döneminde prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük ve kardiyak malformasyon gastroşizis riskinde bir artış 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 dahi olmak üzere çeşitli malformasyonların sıklığında artışlar bildirilmiştir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesin olarak gerekli olmadıkça ibuprofen verilmemelidir. CALROFEN, 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 sürmesine neden olan uterus kontraksiyonlarının inhibisyonu

Sonuç olarak, CALROFEN gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Bu ilacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilacın anne sütüne geçmesi ve CALROFEN'den dolayı emzirilen bebek için olası ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle, ilacın anne için önemi dikkate alınarak emzirmenin ya da ilacın kesilmesine karar verilmelidir.

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).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CALROFEN, sersemlik, rehavet, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Eğer bu istenmeyen etkiler görülürse, hastalar aracı ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sınıflandırılır:

Çok yaygın (≥l/10); yaygın (≥1/100 ila <l/10); yaygın olmayan (≥l/1.000 ila <l/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Rinit
	Seyrek	Aseptik menenjit (özellikle sistemik lupus erimatozus 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	Anemi; kanama, hemoglobin düşüşü, hipokalemi, hipoproteinemi, nötropeni, kanda üre artışı, hipernatremi, ezonofili, hipoalbuminemi, LDH artışı, trombositemi, yarada kanama
	Yaygın olmayan	Lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Anaflaktik reaksiyon
Psikiyatrik	Yaygın	İnsomnia, anksiyete

hastalıklar	Seyrek	Depresyon, konfüzyonal durum, halüsinasyon
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın	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
Vasküler hastalıkları	Yaygın	Hipertansiyon, hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Öksürük, bakteriyel pnömoni
	Yaygın olmayan	Astım, bronkospazm, dispne
Gastrointestinal sistem hastalıklar	Çok yaygın	Mide bulantısı, kusma flatulans, diyare
	Yaygın	Dispepsi, konstipasyon, melana, hematemez, gastrointestinal hemoraji
	Yaygın olmayan	Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon
	Çok seyrek	Pankreatit
	Bilinmeyen	Kolit ve Chron hastalığı
Hepato-biliyer hastalıklar	Yaygın olmayan	Hepatit, sarılık, hepatik fonsiyon bozukluğu
	Seyrek	Hepatik hasar
	Çok seyrek	Hepatik yetmezlik
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker, purpura, anjiyoödem, ışığa duyarlı reaksiyon
	Seyrek	Steven-Johnson sendromu dahil bülloz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme
	Bilinmiyor	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)
Böbrek ve idrar hastalıkları	Yaygın	Üriner retensiyon
	Yaygın olmayan	Tubulo interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik
Diğer	Yaygın	Abdominal ağrı, periferik ödem, yorgunluk

Klinik çalışmalarda raporlanan en yaygın advers reaksiyonlar, bulantı, gaz, kusma ve baş ağrısıdır. İbuprofen ile yapılan kontrollü denemelerde advers olaylar nedeniyle ilacın kesilmesinde en yaygın neden kaşıntıdır (<%1).

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olayların (örn. miyokard enfarktüsü ya da inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Yetişkinlerde oral ibuprofene bağlı doz aşımı sonrası oluşan belirti ve semptomlar, karın ağrısı, bulantı, kusma, uyuşukluk ve sersemliktir. CALROFEN ile doz aşımınım tedavisi için özel bir önlem bulunmamaktadır. İbuprofen'in bilinen bir antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda CALROFEN'in kesilmesi ve bir sağlık merkezine başvurulması gerekir.

Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz oluşabilir.

5. FARMAKOLOJİK OZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuvar ve antiromatizmal ürünler (non-steroid)

ATC kodu: M01AE01

Diğer NSAİİ'ler gibi ibuprofenin de etki mekanizmasi tam olarak anlaşılamamışsa da, prostaglandin sentezi inhibisyonu ile ilişkili olabilir. İbuprofen antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir.

İbuprofen [-]R ve [+]S izomerlerinin rasemik bir karışımıdır. *In-vivo* ve *in-vitro* çalışmalar klinik etkinlikten [+]S izomerinin sorumlu olduğunu göstermektedir. Farmakolojik olarak etkisiz olduğu düşünülmekle birlikte [-]R formu yetişkinlerde yavaşça ve tamamen olmasa da (~%60) etkin olan [+]S türüne dönüşmektedir. [-]R izomeri etkin madde seviyesini sürdürmek için depo olarak işe yarar.

Deneysel veriler, eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bazı farmakodinamik çalışmalarda, hızlı salımlı asetilsalisilik asit dozundan (81 mg) önceki 8 saat içinde veya dozdan sonraki 30 dakika içinde tek doz 400 mg ibuprofen alındığında asetilsalisilik asidin tromboksan veya trombosit agregasyonunun oluşumunda etkisinin azaldığı gözlenmiştir. Bu verilerin klinik olarak ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler bulunmasına rağmen, ibuprofenin uzun süreli ve sürekli kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asidin kardiyoprotektif etkisini azaltabileceği olasılığı göz ardı edilemez. Arasıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İbuprofenin farmakokinetik parametrelerini gösteren gönüllüler ile yapılmış çalışmalara ait veriler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

İntravenöz ibuprofenin farmakokinetik parametreleri		
	400 mg* ibuprofen Ortalama (%CV)	**800 mg* ibuprofen Ortalama (%CV)**
Hasta sayısı	12	12
AUC (mcg.sa/mL)	109.3 (26.4)	192.8 (18.5)
C_{max} (mcg/mL)	39.2 (15,5)	72.6 (13.2)
KEL (1/sa)	0.32 (17.9)	0.29 (12.8)
T ½ (sa)	2.22 (20.1)	2.44 (12.9)

AUC: Eğri altında kalan alan
Cmax: Pik plazma konsantrasyonu
CV: Varyasyon katsayısı
KEL: Birinci derece eliminasyon hız sabiti
T 1/2 :Eliminasyon yarı ömrü
*: 60 dak. infüzyon süresi

Emilim:

CALROFEN uygulama yeri nedeniyle (intravenoz) direkt kana karışır.

Dağılım:

Bir çok NSAİİ gibi ibuprofen; plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (20 mcg/mL'de >%99 bağlanma). Protein bağlanması doyurulabilirdir ve > 20 mcg/mL konsantrasyonlarda

bağlanma doğrusal değildir. Oral dozlama verilerine göre, ibuprofen dağıtım hacmi yaşa veya ateşe bağlı olarak değişebilmektedir.

Biyotransformasyon:

İbuprofenin yaklaşık %90'ı iki asıl metabolite (metabolit A ve metabolit B) metabolize olur. Bu metabolitlerin antiinflamatuvar ve analjezik etkileri bulunmamaktadır.

Metabolit A:(+) 2-4'-(2 hidroksi-2-metilpropilfenil) propiyonik asit

Metabolit B: (+) 2-4'-(2 karboksipropilfenil) propiyonik asit

Eliminasyon:

İbuprofen atılımında asıl yol böbreklerdir. 500 mg'lık oral doz uygulamasını takiben 24 saat içerisinde ibuprofenin %95'i idrarla atılır: %35'i metabolit A (%15'i serbest, %20 konjugat), %51'i metabolit B (%42 serbest, %9 konjuge), %9 ibuprofen (%1 serbest, %8 konjuge).

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

>20 mcg/mL konsantrasyonlarda plazma proteinlerine bağlanımı doğrusal değildir.

Klinik Çalışmalar

Analjezik (Ağrı)

Akut ağrıda ibuprofenin etkisi iki çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

Abdominal histeroktemi geçirmiş bayanlarla yapılan çalışmada, 319 hasta rastgele seçilmiştir ve her 6 saatte bir uygulanan (operasyon sırasında başlatılan) 800 mg ibuprofen yada plasebo ile tedavi edilmişlerdir, gerektiğinde morfin uygulanmıştır. İbuprofen uygulanan hastalarda plasebo uygulananlara göre (47 mg ve 56 mg, sırasıyla) 24 saatlik uygulama içinde istatistiksel olarak önemli derecede morfin ihtiyacının azaldığı etkinlik verisi olarak elde edilmiştir. Bu bulgunun klinik olarak uygunluğu; ibuprofen ile 24 saatten fazla tedavi edilen hastalardaki ağrı yoğunluğunda azalma olmasıyla desteklenmiştir.

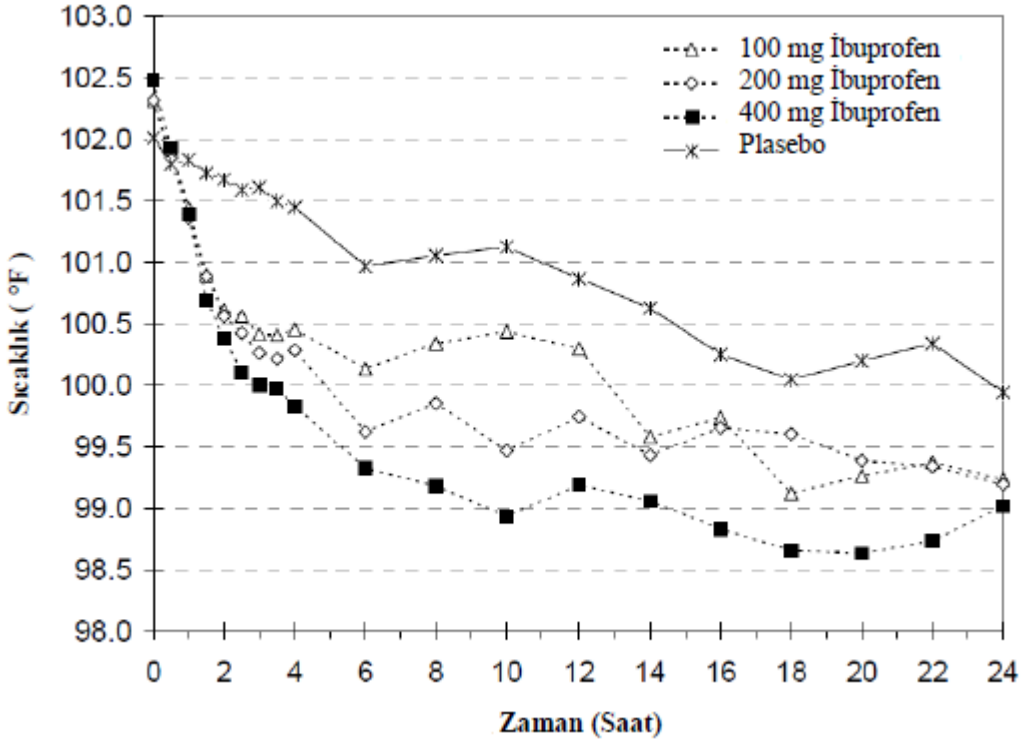
Abdominal ya da ortopedik ameliyat geçirmiş hastalarla yapılan çalışmada, 406 hasta (87 erkek, 319 bayan) randomize edilerek her 6 saatte bir uygulanan ibuprofen 400 mg, ibuprofen 800 mg. ya da plasebo verilmiştir ve gerektiğinde morfin uygulanmıştır. Bu çalışmada etkin tedaviler lehine eğilimler olmasına rağmen. ibuprofen 800 mg ya da 400 mg ya da plasebo alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Antipiretik (Ateş)

Ateş üzerinde ibuprofenin etkisi iki yok merkezli, çift kör çalışmada değerlendirilmiştir.

Çok merkezli çalışmada vücut sıcaklığı 38,3°C veya üzerinde olan hastanede yatan 120 hastaya (88 erkek, 32 kadın) randomize olarak ibuprofen 400 mg, 200 mg, 100 mg ya da plasebo, 24 saat içinde 4 saatte bir uygulanmıştır. Her bir ibuprofen dozu, 100 mg, 200 mg ve 400 mg, plasebo ile karşılaştırıldığında (%65, %73, %77 ve %32) 4 saat sonunda istatistiksel olarak önemli derecede vücut sıcaklıklarının düştüğü (<38.3°C) görülmüştür. Doz yanıtları aşağıdaki grafikte gösterilmektedir.

Şekil-1:Hastanede yatan ateşli hasta tedavi grubundaki sıcaklık düşüşü.



Tek merkezli çalışmada; hastanede yatan vücut sıcaklığı ≥38°C (100.4°F) olan 60 komplikasyonsuz *P. Falciparum* malarya hastasına (48 erkek, 12 kadın) 72 saatlik tedavi için 6 saatte bir ibuprofen 400 mg yada plasebo randomize olarak uygulanmıştır. Tedavinin ilk 24 saatinde önemli derecede ateş düşüşü gerçekleşmiştir. İbuprofen ile tedavi edilen hastalar için 37°C (98.6°F) sıcaklığa karşılık zaman eğrisinin üzerindeki alan olarak ölçülmüştür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Metabolik aktivasyon uygulanan veya uygulanmayan AMES testinde ibuprofen mutajenik etki göstermemiştir. Sıçan veya farelerde ibuprofen karsinojenik etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Arginin
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için, gerektiğinde kullanılır)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Muhtemel geçimsizlikleri önlemek için CALROFEN sadece %0,9 sodyum klorür çözeltisi, %5 dekstroz çözeltisi ve ringer laktat çözeltisi ile seyreltilmelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

CALROFEN'in, aşağıda belirtildiği şekilde seyreltildiğinde, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında fiziksel ve kimyasal olarak stabil kaldığı gösterilmiştir.

- % 0,9 Sodyum Klorür çözeltisi ile; en az 300 mL dilüsyondan sonra 24 saat,
- %5 Dekstroz çözeltisi ile; en az 300 mL dilüsyondan sonra 12 saat,
- %5 Dekstroz çözeltisi ile; en az 500 mL dilüsyondan sonra 24 saat,
- Laktat Ringer çözeltisi ile; en az 500 mL dilüsyondan sonra 24 saat.

Mikrobiyolojik açıdan hazırlanan çözeltilerin bekletilmeden kullanılması önerilir. Eğer hemen kullanılmayacaksa, saklama koşulları ve süresi kullanıcının sorumluluğundadır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

8 mL enjeksiyonluk çözelti içeren 10 mL Tip I cam ampul.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik'lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulamadan önce, görsel olarak üründe partiküler madde ve renk değişikliği kontrolü yapılmalıdır.

Tek seferde kullanılmalıdır.

Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

PharmaVision Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi

Topkapı/Zeytinburnu/İstanbul

Telefon: 0212 482 00 00

Faks: 0212 482 00 86

8. RUHSAT NUMARASI

2017/451

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.06.2017
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-