

KISA ÜRÜN B LG S

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

BUP REX 200 mg/5ml süspansiyon

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Her 5 ml (1 ölçek) süspansiyon;

Etkin madde:

buprofen 200 mg

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (% 70) (E420)	250 mg
Sukroz	1.875 g
Sodyum benzoat (E211)	5 mg
Maltitol (E965)	500 mg
Polioksil 40 hint ya ı (PEG 40)	125 mg
Karmelloz sodyum	8,3 - 13,8 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖT K FORM

Süspansiyon

Hemen hemen beyaz renkli, karakteristik kokulu (çilek) süspansiyon

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas iskelet sistemi a rıları, postoperatif a rı, dismenore ve ate in dü ürülmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

Pozoloji/uygulama sıklı ı ve süresi:

BUP REX aç karnına alındı ında emilimi hızlanır, ama gastrointestinal yan etkileri en aza indirmek amacı ile tercihen yemeklerden sonra uygulanması önerilir.

Yeti kinler:

Hafif ve orta iddette a rılarda ortalama doz 1200 mg'dır.

Hastanın durumuna göre günlük doz 4-6 saatte bir 200 mg- 400 mg'dır.

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

Uygulama ekli:

A ız yolu ile alınır.

Kullanmadan önce i enin iyice çalkalandı ından emin olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:

Böbrek/Karaci er/Kalp yetmezli i:

Renal, hepatik ya da kalp yetmezli i olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü ibuprofen gibi NSA ıların kullanımı renal fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlanabilir. Bu hastalarda doz mümkün olan en dü ük düzeyde tutulmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik yaş grubunda 6 yaş altı kullanım önerilmez.

Pediyatrik kullanım (6-12 yaş):

- Ate 10 mg/kg/doz'u a mayacak ekilde 3-4 doz halinde

Ya	A ırlık (Ort.A ırlık)	buprofen Dozu	Ölçek
6	18-22 kg (20 kg)	200 mg	5 ml
7-10	22-26 kg (24 kg)	240 mg	6 ml
11-12	30-34 kg (32 kg)	320 mg	8 ml

- A rı 10 mg/kg/doz'u a mayacak ekilde 3-4 doz halinde
- Juvenil artrit 30-40 mg/kg/gün 3-4 doz halinde

Geriyatrik popülasyon:

Bu hasta grubunda NSA kullanımıyla ölümcül olabilecek gastrointestinal (G) kanama ve perforasyon gibi istenmeyen etki sıklı ı artmaktadır.

E er ya lı hastalarda NSA kullanılması gerekiyor ise mümkün olabilecek en küçük etkin doz ve en kısa tedavi süresi tercih edilmelidir.

4.3.Kontrendikasyonlar

- BUP REX, ibuprofene ya da ilacın içindeki yardımcı maddelerin herhangi birine kar ı a ırı duyarlılı ı olan hastalarda,
- Daha önce, aspirin veya di er NSA lere kar ı astım, rinit, ürtiker gibi a ırı duyarlılık reaksiyonu geli en hastalarda,
- buprofen önceden geçirilmi veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalı ı, rekürren peptik ülser veya gastrointestinal kanama (iki ya da daha fazla kanıtlanmı , belirgin ülserasyon ya da kanama episodü eklinde tanımlanan) olan hastalarda,
- Aynı zamanda, geçmi lerinde önceki bir NSA tedavisine ba lı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunan hastalarda,
- Kanama e iliminde artı varlı ında,
- iddetli kalp yetmezli inde (NYHA Sınıf IV),
- iddetli karaci er yetmezli inde,
- iddetli böbrek yetmezli inde (Glomeruler filtrasyon < 30 ml/dk),
- Koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası dönemde,
- Hamileli in 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 artışı neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalığı risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.
- BUP REX, koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağız 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.

istenmeyen 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).

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

BUP REX geçmiplerinde peptik ülserasyon ve başka gastrointestinal hastalığı öyküsü bulunan hastalara dikkatli bir şekilde verilmelidir; çünkü bu tablolarda alevlenme olabilir.

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

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

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi BUP REX 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.

Kardiyovasküler etkiler

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 göstermiştir. Cox-2 selektif veya selektif olmayan tüm NSAİİ'lerin benzer riski olabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan ya da kardiyovasküler hastalığı 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 alarında olmalıdır. Hastalar ciddi kardiyovasküler olayların işaretleri ve/veya

semptomları ve bu tarz advers olaylar gerçekleştiğinde izlenecek adımlar hakkında bilgilendirilmelidir.

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

Koroner arter bypass cerrahisi ardından ilk 10-14 gün boyunca ağrı tedavisinde Cox-2 selektif NSAİ'nin kullanılması iki genelde, kontrollü klinik çalışmada miyokard enfarktüsü ve inme görülme sıklığında artışı tespit edilmiştir.

Hipertansiyon:

BUP REX dahil NSAİ'ler hipertansiyon hastalarının bağımlı olmasına ya da önceden bulunan hipertansiyon hastalarının kötüleşmesine yol açabilir. Her iki şekilde de kardiyovasküler olayların görülme sıklığının artmasına yol açabilirler. Tiazid ya da loop diüretikleri alan hastalar NSAİ kullanırken bu tedavilere cevap verme oranları düşebilir.

BUP REX de dahil NSAİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. NSAİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı yakından takip edilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

NSAİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiştir. Sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda BUP REX dikkatli kullanılmalıdır.

Klinik çalışmalar, özellikle yüksek dozda (2400 mg/gün) ibuprofen kullanımının arteriyel trombotik olayların (örneğin miyokard enfarktüsü ya da inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkilili olabileceğini göstermektedir. Bütünüyle ele alındığında epidemiyolojik çalışmalar, düşük doz ibuprofenin (örneğin 1200 mg/gün), miyokard enfarktüsü riskinde artış ile ilişkilili 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 (örneğin hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara) hastalarda uzun süreli bir tedavi başlatılmadan önce de dikkatli değerlendirilmelidir.

Gastrointestinal (GI) etkiler, ülserasyon, kanama ve perforasyon riski

BUP REX de dahil NSAİ'ler enflamasyon, kanama, ülserasyon ve mide, ince veya kalın bağırsak perforasyonu gibi fatal olabilecek ciddi gastrointestinal advers etkilere yol açabilirler. Bu advers olaylar NSAİ tedavisi gören hastalarda herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da herhangi bir semptom vermeksizin ortaya çıkabilir. NSAİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki görülen hastadan sadece birinde semptomlar kendini gösterir. 3-6 ay NSAİ 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 NSAİ'ler çok dikkatli kullanılmalıdır. Önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanaması olan NSAİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama görülme riski, bu risk faktörlerinden hiçbiri olmayan hastalara göre 10 kattan daha fazladır. NSAİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama riskini arttıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, NSAİ tedavi süresinin uzun olması, sigara,

alkol kullanımı, ileri ya , genel sa lık durumunun zayıf olmasıdır. Ani fatal gastrointestinal olaylar en çok ya lı veya güçten dü mü hastalarda görüldü ünden, bu hasta popülasyonuna tedavi süresince özellikle dikkat edilmelidir.

NSA tedavisi gören hastalarda olası bir gastrointestinal advers etki riskini minimize etmek için, en küçük etkin doz mümkün olabilecek en kısa süre boyunca kullanılmalıdır. Hasta ve doktorlar NSA tedavisi boyunca gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları bakımından dikkatli olmalıdır ve herhangi bir gastrointestinal advers etki üphesi durumunda derhal ilave de erlendirme ve tedavi ba latılmalıdır. Hatta ciddi bir gastrointestinal advers etki olasılı ı ortadan kalkana kadar NSA tedavisi sonlandırılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda NSA tedavisi dı nda ba ka alternatif tedaviler uygulanmalıdır.

Gastrointestinal kanama riski, ülserasyon ya da perforasyon, ülser öyküsüne sahip hastalarda (özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmu ise) ve ya lılarda, artan ibuprofen dozlarıyla birlikte daha yüksektir. Bu hastalarda tedaviye mümkün olan en dü ük doz ile ba lanmalıdır. Bu hastalarda ve dü ük doz kombine aspirin, veya gastrointestinal riski arttırması olası di er ilaçların e zamanlı kullanılması gereken hastalarda koruyucu ajanlar (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri gibi) ile kombine tedavi üzerinde dü ünülmelidir.

Gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar, özellikle de ya lı hastalar, tedavinin ba langıç dönemlerinde, ola andı ı herhangi bir abdominal semptomu (özellikle gastrointestinal kanama) bildirmelidir.

ibuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon geli irse tedavi kesilmelidir.

Ya lı hastalarda NSA ilaçlara kar ı artan sıklıkta advers reaksiyon (özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon) mevcuttur.

Böbrekler üzerindeki etkiler

Önemli ölçüde dehidratasyonu olan hastalarda ibuprofen tedavisi ba latılırken dikkatli olunmalıdır.

Di er NSA 'ler ile oldu u gibi, uzun dönemli ibuprofen uygulaması renal papiller nekroz ve ba ka patolojik renal de i iklikler ile sonuçlanmı tır. Renal toksisite ayrıca renal prostaglandinlerin renal perfüzyonunun sürdürülmesini destekleyici bir rolü bulundu u hastalarda görülmü tür. Bu hastalarda NSA uygulaması prostaglandin olu umunda doza ba lı bir azalmaya, ve ikincil olarak böbrek yetmezli ini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böyle bir reaksiyon riski en yüksek olanlar, böbrek fonksiyonları bozuk olanlar, kalp yetmezli i ve karaci er bozuklu u olanlar, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlar ve ya lılardır. NSA tedavisinin kesilmesi genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmesini sa lar.

İleri böbrek yetmezli i

Kontrollü klinik çalı malarda BUP REX'in ileri böbrek yetmezli i olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir bilgi mevcut de ildir. Dolayısıyla ileri böbrek yetmezli i olan hastalarda BUP REX kullanımı önerilmez. E er BUP REX tedavisine ba lanmalysa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından takibi önerilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar

Di er NSA 'lerde oldu u gibi, BUP REX'e kar ı daha önceden maruz kaldı ı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar olu abilir. BUP REX aspirin triyadı olan hastalarda verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak nazal polipi olan veya olmayan, rinit geçiren astım hastalarında veya

aspirin veya di er NSA alımı sonrasında potansiyel olarak ölümcül, ciddi bronkospazm sergileyen hastalarda geli ir.

Oküler etkiler

Çalı malarda, ibuprofen uygulamasına dayandırılabilir oküler de i iklikler gösterilmemi tir. Nadir olgularda, papillit, retrobulbar optik nörit ve papilödem gibi istenmeyen oküler bozukluklar, ibuprofen dahil olmak üzere NSA ilaç kullananlar tarafından bildirilmi tir, ancak nedensel ve etki ili kisi saptanmamı tır; dolayısıyla ibuprofen tedavisi sırasında görme bozuklu u geli en hastalara oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

Hematolojik etkiler

ibuprofen, di er NSA 'ler gibi, trombosit agregasyonunu inhibe edebilir ve kanama zamanını uzatabilir.

Önceden mevcut astım

Astımı olan hastalarda, aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazm ile ili kilendirilmi tir. Bu tür aspirine duyarlı hastalarda, aspirin ve di er non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar arasında, bronkospazm dahil, çapraz reaksiyon bildirilmi oldu undan, bu hastalarda BUP REX uygulanmamalı ve önceden beri astımı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Aseptik menenjit

ibuprofen tedavisindeki hastalarda nadiren aseptik menenjit gözlenmi tir. Sistemik lupus eritematosus ve ili kin ba dokusu hastalıklarında daha büyük bir olasılıkla olu masına ra men altta yatan kronik hastalı ı olmayanlarda da aseptik menenjit bildirilmi tir.

Deri reaksiyonları

Çok ender durumlarda NSA 'lerin kullanımıyla ili kili olarak, ekzfoliyatif dermatit, Stevens- Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere, bazıları ölümcül olan a ır deri reaksiyonları bildirilmi tir. Hastalarda bu tür reaksiyon riskinin, tedavinin erken dönemlerinde en yüksek oldu u görülmektedir. Olguların büyük bir ço unlu unda reaksiyonun ortaya çıkı ı, tedavinin ilk ayı içinde olmu tur. Deri döküntüleri, mukozal lezyonlar ya da di er a ır duyarlılık bulguları belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir.

Sorbitol (% 70) (E420) içerdi inden nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Her dozda (5 ml) 1,875 g sukroz içerir. Bu durum, diyabet hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezli i problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

BUP REX, her 5 ml'lik dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Maltitol (E965) içerdi inden, nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Polioksil 40 hint ya ı (PEG 40) içerdi inden mide bulantısına ve ishale sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim etkileri

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

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

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 sinerjiktir. Örn. antikoagülan etkide artışı.

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

Aspirin (Asetilsalisilik 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. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

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

Diüretikler: Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, BUP REX'in furosemid ve tiazid 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.

Kaptopril: Deneysel çalışmalar, ibuprofenin, kaptoprilin sodyum atılımına olan etkisine ters yönde etki ettiğini göstermektedir.

Kinolon türevi antibiyotikler: Hayvan verileri, NSAİİ'lerin, kinolon antibiyotikleriyle ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğini göstermektedir. NSAİİ ve kinolonları birlikte alan hastalarda konvülsiyon gelişme riski artabilir. Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

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

Kolestiramin: ibuprofenin, kolestiramin ile birlikte uygulanması, ibuprofenin gastrointestinal yoldaki absorpsiyonunu azaltabilir.

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

Lityum: NSAİ, plazma lityum düzeyini arttırmı (%15) ve renal lityum klerensini azaltmı tır (%20). Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ili kilendirilmı tır. Bu sebeple, NSAİ ve lityum birlikte kullanıldıklarında hastalar lityum toksisitesi açısından dikkatle izlenmelidir.

Metotreksat: NSAİ'lerin tav an böbrek kesitlerinde metotreksat birikmesini azalttıkları bildirilmı tır. Bu, NSAİ'lerin metotreksat toksisitesini arttırabilece ine i aret edebilir. Metotreksat ve NSAİ'ler birlikte kullanıldıklarında dikkatli olunmalıdır.

Mifepriston: NSAİ'lerin antiprostaglandin özellikleri sebebiyle, teorik olarak ilacın etkinli inde azalma olabilir. Sınırlı kanıt, prostaglandin ile NSAİ'lerin aynı gün birlikte uygulanmasının, mifepriston veya prostaglandinin servikal olgunla ma veya uterus kontraktilesi üzerindeki etkilerini olumsuz etkilemedi ini ve hamileli in medikal terminasyonunun klinik etkinli ini d rmedi ini göstermektedir.

Siklosporin: Prostatiklinin böbrekteki azalan sentezinden dolayı, NSAİ'ler ve siklosporinin e zamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden oldu u d ünülmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın ekilde izlenmelidir.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri, SSRI (rn: paroksetin, fluoksetin, sertralin): SSRI' ler ve NSAİ'lerin her ikisi de, rne in gastrointestinal kanaldan kaynaklanan, kanama riskinde artı a neden olmaktadır. Bu risk kombinasyon tedavi durumunda artmaktadır. Söz konusu mekanizma muhtemelen, serotoninin trombositlerdeki geri alımının azalması ile ili kilendirilebilir (bkz. bölüm 4.4).

Sülfonilüre: NSAİ'ler sülfonilüre tedavilerini potansiyalize edebilirler. Sülfonilüre tedavisi görmekte olan hastalarda ibuprofen kullanımı ile çok seyrek hipoglisemi rapor edilmi tır.

Di er analjezikler: iki veya daha fazla NSAİ'nin beraber kullanımı önlenmelidir.

Takrolimus: NSAİ'ler takrolimus ile beraber verildi inde nefrotoksisite riskinde olası bir artı beklenebilir. Prostatiklinin böbrekteki azalan sentezinden dolayı, NSAİ'ler ve takrolimusun e zamanlı uygulamasının artan nefrotoksisite riskine neden oldu u d ünülmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu kombinasyon tedavisi durumunda yakın ekilde izlenmelidir.

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

Zidovudin: NSAİ'ler zidovudin ile beraber verildi inde hematolojik toksisite riskinde artı . E zamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi alan HIV (+) hemofili hastalarında hematoma ve hemartroz riskinde artı a ili kin belirti bulunmaktadır.

CYP2C9 nhibitrleri: buprofenin, CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, ibuprofene (CYP2C9 sbstratı) maruziyeti arttırabilir. Vorikonazol ve flukonazol (CYP2C9 inhibitörleri) ile yapılan bir çalı mada, yakla ık %80-100 oranında artmı bir S(+)-ibuprofen maruziyeti gsterilmı tır. Özellikle yüksek dozdaki ibuprofenin vorikonazol veya flukonazol gibi potent CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması durumunda, ibuprofen dozunun d örülmesi d nlmelidir.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:

Etkile im çalı ması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkile im çalı ması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C dir (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 olduğu kadar düşük ve tedavi süresinin mümkün olduğu kadar 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 gastroizis 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 sonuçlandırılmıştır. Ayrıca, organogenez döneminde prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların sıklığında artışlar bildirilmiştir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesin olarak gerekli olmadıkça BUP REX verilmemelidir. BUP REX, gebe kalmaya çalışan veya gebeliğinin 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 ailesine maruz bırakabilir:

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

Anne ve yenidoğanda gebeliğinin sonunda ailesine neden olabilir:

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

Sonuç olarak, BUP REX gebeliğinin son trimesterinde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Sınırlı sayıda klinik çalışmadan elde edilen verilere dayanılarak, tüm NSAİD'lerde olduğu gibi ibuprofen de çok az miktarda anne sütüne geçer. Bu nedenle eğer mümkünse emzirme döneminde BUP REX kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

ibuprofen kullanılması fertilitiyi olumsuz yönde etkileyebilir, bu nedenle gebe kalmak isteyen kadınlarda önerilmez. Gebe kalma zorluğu yaayan veya infertilite araştırılan kadınlarda, ibuprofenin alımının durdurulması düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İlaç etkileşimleri

Oral ibuprofen için bildirilen advers olayların ortaya çıkma riski, diğer NSAİD'ler ile bildirilenlere benzer niteliktedir.

buprofen ile en azından ili kisi olası bulunan yan etkiler, MedDRA sıklık konvensiyonu ve sistem organ sınıfı ile a a ıdaki sıklı a göre gösterilmi tir: Çok yaygın (>1/10), Yaygın (> 1/100 ile < 1/10), Yaygın olmayan (>1/1000 ile < 1/100), Seyrek (>1/10000 ile < 1/1000), Çok Seyrek (<1/10000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	stenmeyen Etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın Olmayan	Rinit
	Seyrek	Aseptik menenjit (özellikle sistemik lupus eritematozus ve karma ba 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, trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi
Ba ı ıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Anaflaktik reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın Olmayan	insomnia, anksiyete
	Seyrek	Depresyon, konfüzyonel 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	Duyuma bozukluğu
	Seyrek	Tinnitus, vertigo
Solunum, gö üs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın Olmayan	Astım, bronkospazm, dispne

Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Dispepsi, diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı, flatulans, konstipasyon, melena, hematemez, gastrointestinal hemoraji
	Yaygın Olmayan	Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon
	Çok Seyrek	Pankreatit
	Bilinmiyor	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, ilaç duyarlı reaksiyon
	Çok Seyrek	Stevens-Johnson sendromu dahil bullöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme
	Bilinmiyor	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın Olmayan	Tubulo-interstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
	Seyrek	Ödem

Nonsteroid antiinflamatuar tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. 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).

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

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

Ba ı ıklık sistemi hastalıkları: NSA ile tedaviyi takiben hipersensivite reaksiyonları rapor edilmi tir. Bunlar; spesifik olmayan alerjik reaksiyon ve anafilaksi, astım, kötüle mi astım, bronkospazm veya dispneyi içeren solunum yolu reaktivitesi veya döküntü (çe itli tiplerde), ka ıntı, ürtiker, purpura, anjiyoödem ve daha nadir olarak eksfoliyatif ve büllöz dermatozları (Steven-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforma dahil) içeren deri bozukluklarıdır.

stisna olarak, varisella ile ili kili olarak deri ve ba dokunun ciddi enfeksiyöz komplikasyonlarının meydana geldi i bildirilmi tir.

buprofen trombosit agregasyonunda reversibl inhibisyon yaparak kanama süresini uzatabilir.

üpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz a ımı ve tedavisi

Toksisite

80-100 mg/kg üzerindeki dozlarda semptomların ortaya çıkma riski vardır. 200 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda ki iden ki iye oldukça de i ken olsa da ciddi semptom riski vardır. 15 aylık bir çocukta 560 mg/kg'lık bir doz ciddi intoksikasyona yol açmı tir. 6 ya ında bir çocukta 3,2 gram hafif- orta derece intoksikasyona yol açmı tir. 1,5 ya ında bir çocukta 2,8-4 gram ve 6 ya ında bir çocukta 6 gram ciddi intoksikasyona, bir eri kinde 8 gram orta derece intoksikasyona ve bir eri kinde 20 gramdan fazla bir doz çok ciddi intoksikasyona yol açmı tir.

16 ya ındaki bir gençte uygulanan 8 gram böbre i etkilemi tir ve bir gence alkolle birlikte verilen 12 gram akut tübüler nekroz ile sonuçlanmı tir.

Semptomlar

Ön planda görülen semptomlar bulantı, karın a rıları ve kusma (kanlı olabilir) gibi gastrointestinal sistem semptomları ve ba a rısı, kulak çınlaması, konfüzyon ve nistagmustur. Yüksek dozlarda bilinç kaybı, konvülsyonlar (esasen çocuklarda). Bradikardi, kan basıncında dü ü . Hipernatremi, böbrek etkileri, hematüri. Olası karaci er etkileri. Hipotermi ve eri kin respiratuar distres sendromu nadir olarak bildirilmi tir. Ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz olu abilir.

Tedavi

Gerekli ise mide yıkanır, karbon verilir. Gastrointestinal problemler varsa antiasidler verilir. Hipotansiyon varsa, intravenöz sıvı ve gerekirse inotropik destek. Yeterli diürezi sa layınız. Asit-baz ve elektrolit bozukluklarını düzeltiniz. Sık veya uzayan konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir. Di er semptomatik tedavileri uygulayınız.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar
ATC Kodu: M01AE01

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

Deneysel veriler, eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki etkisini kompetitif olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bazı farmakodinamik çalışmalarında, 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 trombosit agregasyonunun olumsuzumunda 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. Arasına kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Dozrusallık/dozrusal olmayan durum

ibuprofenin farmakokinetiği dozrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Yaşlı hastalarda:

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

Çocuk hastalarda:

Bir yaş ve üzerindeki çocuklarda ağırlığa göre ayarlanmış dozun (5 mg/kg ila 10 mg/kg vücut ağırlığı) uygulanmasını takiben sistemik ibuprofen maruziyetinin erişkinlerdekine benzer olduğu görülmektedir. Üç aylık ila 2.5 yaşındaki çocuklarda, 2.5 ila 12 yaşındaki çocuklardakinden daha yüksek dağılım hacmi (L/kg) ve klerens (L/kg/sa) görülmüştür.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Ksantan gum
Hidroksipropil metil selüloz
Gliserin
Sorbitol (%70) (E420)
Maltitol (E965)
Sodyum benzoat (E211)
Sukroz
Polioksil 40 hint yağı (PEG 40)
Sitrik asit
Çilek aroması
Amonyum glisirizat
Mikrokristalin selüloz ve karmelloz sodyum
Maskeleyici aroma
Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

BUP REX'in herhangi bir ilaç ya da madde ile geçimsizliği olduğu konusunda dair bir kanıt bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BUP REX; pilfer-proof polipropilen kapak ve düşük dansiteli polietilen conta ile kapatılmış amber renkli cam şişede (Tip III) pazarlanmaktadır.

Her bir karton kutu; 1 adet şişe ve 1 adet 0.5 ml dereceli 5 ml'lik plastik pipet içermektedir.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : GENERAL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : Maslak-Sarıyer / İSTANBUL

Tel no. : 0 212 376 65 00

Faks no.: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI

2019/175

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.04.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜBÜN YENİLENME TARİHİ