

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SELOFEN 400 mg/4 mL I.V. İnfüzyonluk Çözelti

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon 400 mg ibuprofen içeren 4 mL çözelti içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti içeren flakon.

Her flakon; renksiz, berrak, pH'sı 7.00 – 8.00 olan, steril çözelti içerir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

SELOFEN;

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

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).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SELOFEN, 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, SELOFEN uygulamadan önce hastaların yeteri kadar hidrate olması sağlanmalıdır.

##### 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:**

SELOFEN, ancak uygun bir çözelti ile seyreltikten sonra intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. Muhtemel geçimsizlikleri önlemek için SELOFEN sadece, % 0.9 sodyum klorür çözeltisi, % 5 glukoz çözeltisi veya laktat ringer çözeltisi ile seyreltilmelidir (bkz. Bölüm 6.2. Geçimsizlikler).

Seyreltilen çözelti 4 mg/mL veya daha düşük nihai konsantrasyonda olmalıdır. SELOFEN'in her 4 mL'si 100 mL'den az olmayan çözeltide 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.

##### **Geriatrik 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**

SELOFEN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- İbuprofen, diğer non steroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlara veya SELOFEN içeriğindeki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Asetil salisilik asit veya diğer NSAİ ilaç kullanımı sonrası astım, ürtiker veya alerjik tip reaksiyon öyküsü olanlarda (Bu tür hastalarda NSAİ'lara 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 (NYHA Sınıf IV)
- Şiddetli karaciğer yetmezliği durumunda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği durumunda.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **Kardiyovasküler risk:**

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

##### **Gastrointestinal (GI) risk:**

NSAİİ'lar 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.

##### Kardiyovasküler trombotik olaylar:

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 velveya 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, tiazid 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. SELOFEN sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### Gastrointestinal (GI) 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'lar 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'lerin birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal advers olay riskini artırmaktadır. Gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalar, özelliklede yaşlı olan hastalar, tedavinin başlangıç dönemlerinde, olağandışı herhangi bir abdominal semptomu (özellikle gastrointestinal kanama) bildirmelidir.

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

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

#### Ciddi deri reaksiyonları:

İbuprofen dahil NSAİİ'lar, ekfoliyatif 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, SELOFEN tedavisi sonlandırılmalıdır.

#### Astımlı hastalar:

Astımlı hastalarda asetil salisilik aside duyarlı astım olabilir. Asetil salisilik asit-duyarlı astımı 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 reaksiyonlar rapor edildiğinden, SELOFEN 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 dayandırılabilir oküler değişiklikler gösterilmemiştir. Nadir olgularda, papillit, retrobulbar optik nörit ve papillödem gibi istenmeyen oküler bozukluklar, ibuprofen dahil olmak üzere NSAİİ 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 sınırdan 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 yetmezlik gibi, bazıları ölümlle 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 SELOFEN 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 SELOFEN kullanılması önerilmez. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda SELOFEN ile tedavi gerekmekeyse, 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:

SELOFEN kullanım öncesinde seyreltilmelidir. SELOFEN'in seyreltilmeden infüze edilmesi hemolize neden olabilir. (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli)

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

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe ederler ve bazı hastalarda kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Asetil salisilik asitten 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.

#### İnflamasyonun ve Ateşin maskelenmesi:

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

#### Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'lar gibi, daha önce ibuprofen kullanımı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. Asetil salisilik asit triadı olan hastalarda SELOFEN kontrendikedir. Bu belirti kompleksi tipik olarak, daha önce nazal polipli veya polipsiz rinit geçirmiş astım hastalarında veya asetil salisilik asit veya diğer NSAİİ'ların alımı sonrası ciddi potansiyel olarak ölümcül bronkospazm gösteren hastalarda oluşabilir. (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar)

#### 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 SELOFEN kullanımı sonlandırılmalıdır.

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

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

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 ekstratler: 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: İbuprofen ve asetil salisilik asit birlikte kullanıldıklarında, her ne kadar



serbest ibuprofen klerensi değişmese de, ibuprofenin proteinlere bağlanımı azalır, Bu etkileşmenin klinik önemi bilinmemektedir. Bununla beraber, diğer NSAİİ'lar ile olduğu gibi SELOFEN ve asetil salilik asidin birlikte uygulanımı yan etkilerde artışa neden olabileceği için önerilmemektedir.

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).

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 Özel kullanım uyarıları ve önlemler). NSAİİ'ların varfarin ile birlikte kullanımı ciddi bazen ölümcül kanama ile ilişkilendirilmiştir. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir ancak NSAİİ kullanımının uyardığı gastrointestinal ülserasyon veya varfarinin antikoagülan etkisi ile trombosit fonksiyonunun inhibisyonuna NSAİİ ilacın arttırıcı etkisinin bu duruma neden olabileceği düşünölmektedir.

Antitrombositler 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.

H2 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 serotonin 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, serotoninin trombositlerdeki geri alınımının azalması ile ilişkilendirilebilir.

Kolestramin: İbuprofen ile kolestraminin eş zamanlı uygulaması, ibuprofen absorpsiyonunu 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. Prostatiklinin 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 dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların sıklığında artışlar bildirilmiştir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde, kesin olarak gerekli olmadıkça ibuprofen verilmemelidir. SELOFEN, gebe kalmaya çalışan veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde bulunan bir kadına verilirse, doz 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, SELOFEN gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

### Laktasyon dönemi

Bu ilacın, anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Birçok ilacın anne sütüne geçmesi ve SELOFEN' 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 / Fertilitite

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

SELOFEN; sersemlik, rahavet, yorgunluk ve görme bozuklukları gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Eğer bu istenmeyen etkiler görülürse, hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

### 4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sınıflandırılır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); Yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); Yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); Seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); Çok Seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Rinit
	Seyrek	Aseptik menenjit (özellikle sistemik lupus eritematozus ve karma bağ dokusu hastalığı gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda) boyun sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, yön duygusunu yitirme gibi semptomlarla birlikte
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın	Anemi; kanama, hemoglobin düşüşü, hipokalemi, hipoproteinemi, nötropeni, kanda üre artışı, hipernatremi, eozinofili, hipoalbuminemi, LDH artışı, trombositemi, yarada kanama
	Yaygın olmayan	Lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Anafilaktik reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	İnsomnia, anksiyete

	Seyrek	Depresyon, konfüzyonal durum, halüsinasyon
	Çok yaygın	Baş ağrısı
Sinir sistemi hastalıkları	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	Duyuma bozukluğu
	Seyrek	Tinnitus, vertigo
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon, hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Öksürük, bakteriyel pnömoni
	Yaygın olmayan	Astım, bronkospazm, dispne
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	Çok yaygın	Mide bulantısı, kusma, flatulans, diyare
	Yaygın	Dispepsi, konstipasyon, melena, hematemez, gastrointestinal hemoraji
	Yaygın olmayan	Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon
	Çok seyrek	Pankreatit
	Bilinmeyen	Kolit ve Chron hastalığı
Hapato-biliyer hastalıklar	Yaygın olmayan	Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu
	Seyrek	Hepatik hasar
	Çok seyrek	Hepatik yetmezlik
Deri ve deri-altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker, purpura, anjioödem, ışığa duyarlı reaksiyon
	Seyrek	Steven-Johnson sendromu dahil büllöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme
	Bilinmeyen	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS sendromu)
Böbrek ve idrar hastalıkları	Yaygın	Üriner retansiyon
	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 reaksiyonların 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. SELOFEN ile akut doz aşımının tedavisi için özel bir önlem bulunmamaktadır. İbuprofen'in bilinen bir antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda SELOFEN'in kesilmesi ve bir sağlık merkezine başvurulması gerekir. Ciddi Zehirlenmelerde metabolik asidoz oluşturabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

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

ATC kodu: M01AE01

Diğer NSAİİ'lar gibi ibuprofenin de etki mekanizması 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. İn-vivo ve in-vitro çalışmalar klinik etkinlikten [+] S izomerinin sorumlu olduğunu göstermektedir. Farmakolojik olarak etkisiz olduğu düşünülmeyle 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. Arasına kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

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

<b>İntravenöz İbuprofenin Farmakokinetik Parametreleri</b>		
	<b>400 mg* İbuprofen</b>	<b>800 mg* İbuprofen</b>
	<b>Ortalama (% CV)</b>	<b>Ortalama (% CV)</b>
<b>Hasta sayısı</b>	12	12
<b>AUC (mcg.sa/mL)</b>	109.3 (26.4)	192.8 (18.5)
<b>Cmax (mcg/mL)</b>	39.2 (15.5)	72.6 (13.2)
<b>KEL (l/sa)</b>	0.32 (17.9)	0.29 (12.8)
<b>T1/2 (sa)</b>	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

**T1/2** = Eliminasyon yarı ömrü

\* = 60 dak. İnfüzyon süresi

### Emilim:

SELOFEN uygulama yeri nedeniyle (intravenöz) direkt kana karışır.

### Dağılım:

Birçok 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 dağılım 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 bulunmaktadır.

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 ya da 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 veya 400 mg ya da plasebo alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir.

- Antipiretik (Ateş)

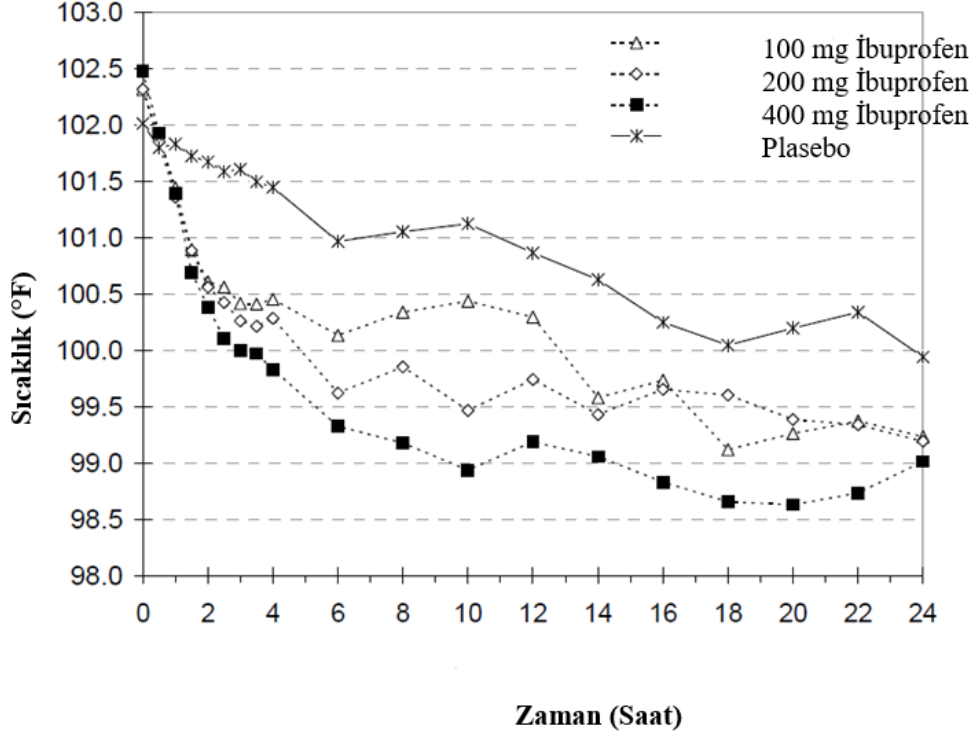
Ateş üzerinde ibuprofenin etkisi iki çok merkezli, çift kör çalışmada değerlendirilmiştir.

Çok merkezli çalışmada, vücut sıcaklığı 38.3 °C (101°F) 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 sırasıyla) 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  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $100.4^{\circ}\text{F}$ ) olan 60 komplikasyonsuz *P. falciparum* malarya hastasına (48 erkek, 12 kadın) 72 saatlik tedavi için 6 saatte bir İbuprofen 400 mg ya da plasebo randomize olarak uygulanmıştır. Tedavinin ilk 24 saatinde önemli derecede ateş düşüşü gerçekleşmiştir, ibuprofen ile tedavi edilen hastalar için  $37^{\circ}\text{C}$  ( $98.6^{\circ}\text{F}$ ) 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 ve farelerde ibuprofen karsinojenik etki göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Arjinin

pH ayarı için HCl/NaOH içerir.

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Muhtemel geçimsizlikleri önlemek için SELOFEN sadece, % 0.9 sodyum klorür çözeltisi, % 5 glukoz çözeltisi veya laktat ringer çözeltisi ile seyreltilmelidir. SELOFEN'in her 4 mL'si 100 mL'den az olmayan çözeltide seyreltilmelidir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

Ambalaj açılmadan önce 25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

SELOFEN, %5 glukoz çözeltisi, %0.9 sodyum klorür çözeltisi ve ringer laktat çözeltileriyle seyreltikten sonra hemen kullanılmalıdır.Çözelti hemen kullanılmadığı takdirde, kullanılmadan önce saklanması sağlık mesleği mensubunun sorumluluğundadır; çözelti 25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Seyreltme, saklama ve kullanım sonu arasındaki toplam süre 24 saati geçmemelidir.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda bromobütül tıpa, kırmızı flip-off alüminyum kapak, tip I renksiz cam flakon ile 1 veya 10 adet olarak takdim edilmektedir.

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

Uygulamadan önce, görsel olarak üründen partikül madde ve renk değişikliği kontrolü yapılmalıdır. Tek seferde kullanılmalıdır.

Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

HAYER FARMA İlaç A.Ş.

Acarlar Mah. 74. Sok. Acarkent Sitesi

B742 No.:17/1

34800 Beykoz /İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

2019 / 103

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 21.02.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**