

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İBU-600 mg SİFAR Değiştirilmiş Salımlı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet, 600 mg ibuprofen içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Değiştirilmiş Salımlı Tablet

Oblong, her iki yüzü ortadan çentikli, beyaz tabletler. Tabletler eşit yarımlara bölünebilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

İBU-600; Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilitin belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas-iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Yetişkinlerde: Günde 2 kez 1 tablet (1200 mg İbuprofen)

Yetişme çağında (12 yaşın üzerinde): Günde 2 – 3 kez 1 / 2 tablet (600–900 mg İbuprofen)

Tedavi süresince belirtilerin derecesine göre doz ayarlaması yapılabilir.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, etkili en düşük doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

##### Uygulama şekli:

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

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek/karaciğer/kalp yetmezliği:

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

**Pediyatrik popülasyon:**

İbuprofenin tablet formlarının 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez. 12 yaşından küçük çocuklar için aynı etkin maddeyi içeren likit formların kullanılması tavsiye edilmektedir.

**Geriyatrik popülasyon:**

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

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

İBU-600, ibuprofene ya da ilacın içindeki yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

İBU-600 daha önce, aspirin veya diğer NSAİİ'lere karşı astım, rinit, ürtiker veya anjiyoödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalarda kontrendikedir.

İBU-600 aynı zamanda, geçmişlerinde önceki bir NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü bulunan hastalarda kontrendikedir. Böyle hastalarda NSAİİ ciddi, nadiren ölümcül olabilen anaflaksi benzeri reaksiyonlara neden olabilir. İbuprofen önceden geçirilmiş veya halen aktif ülseratif kolit, Crohn hastalığı, rekürren peptik ülser veya gastrointestinal kanama (iki ya da daha fazla kanıtlanmış, belirgin ülserasyon ya da kanama epizodu şeklinde tanımlanan) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

İBU-600 artan kanama eğilimi görülen hastalarda kullanılmamalıdır.

İBU-600 şiddetli kalp yetmezliğinde (NYHA Sınıf IV) kontrendikedir.

İBU-600 şiddetli karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir.

İBU-600 şiddetli böbrek yetmezliğinde (glomerular filtrasyon<30mL/dak.) kontrendikedir.

İBU-600 koroner arter bypass cerrahisi öncesi veya sonrası ağrı tedavisinde kullanılmamalıdır.

İBU-600 hamileliğin 3. trimesterinde kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Kardiyovasküler (KV) risk**

-NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

-İBU-600 koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

**Gastrointestinal (GI) riskler**

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi Gİ advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

İBU-600'ün kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidlerin aniden sonlandırılması, hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır. İBU-600'ün (ateş ve) enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanılabilirliğini azaltabilir.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol altına almak için gereken, etkili en düşük doz, en kısa süreyle kullanılarak, en aza indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve aşağıdaki gastrointestinal ve kardiyovasküler riskler).

İBU-600 bronşiyal astımı olan veya önceden geçirmiş olan hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu gibi hastalarda ibuprofenin bronkospazma neden olduğu bildirilmiştir.

İBU-600 geçmişlerinde peptik ülserasyon ve başka gastrointestinal hastalık 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.

İBU-600 kalp yetmezliği veya hipertansiyon öyküsüne sahip hastalara dikkatle verilmelidir, çünkü ibuprofen uygulamasıyla ödem olguları bildirilmiştir.

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi İBU-600 enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

**Yaşlılar**

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

**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:**

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.

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

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

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

### **Hipertansiyon:**

İBU-600 dahil NSAİİ'ler hipertansiyon hastalığının başlamasına ya da önceden bulunan hipertansiyon hastalığının kötüleşmesine yol açabilir. Her iki şekilde de kardiyovasküler olayların görülme sıklığının artmasına yol açabilirler. Tiazid ya da loop diüretikleri alan hastalar NSAİİ kullanırken bu tedavilere cevap verme oranları düşebilir.

İBU-600 de dahil NSAİİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı yakından takip edilmelidir.

### **Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:**

NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem bildirilmiştir. Sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda İBU-600 dikkatli kullanılmalıdır.

Kontrol altında olmayan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, bilinen iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar sadece dikkatli bir değerlendirmeden sonra ibuprofen ile tedavi edilmelidir. Benzeri bir değerlendirme, kardiyovasküler olaylara yönelik risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara) olan hastalarda uzun dönemli bir tedaviyi başlatırken de yapılmalıdır.

### **Gastrointestinal (Gİ) etkiler, ülserasyon, kanama ve perforasyon riski**

İBU-600 de dahil NSAİİ'ler enflamasyon, kanama, ülserasyon ve mide, ince veya kalın bağırsak perforasyonu gibi fatal olabilecek ciddi gastrointestinal advers etkilere yol açabilirler. Bu advers olaylar NSAİİ tedavisi gören hastalarda herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da herhangi bir semptom vermeksizin ortaya çıkabilir. NSAİİ tedavisinde ciddi üst gastrointestinal advers etki görülen beş hastadan sadece birinde semptomlar kendini gösterir. 3-6 ay NSAİİ tedavisi gören hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise %2-4'ünde üst gastrointestinal ülser, kanama ya da perforasyon görülür. Bu oranlar daha uzun kullanım süresi ile devam ederken, tedavi süresince herhangi bir zamanda ciddi bir gastrointestinal advers etki görülme olasılığı artar. Ancak kısa süreli tedavi de risksiz değildir.

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

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

Gastrointestinal kanama riski, ülserasyon ya da perforasyon, ülser öyküsüne sahip hastalarda (özellikle kanama ya da perforasyon ile komplike olmuş ise) ve yaşlılarda, artan ibuprofen dozlarıyla birlikte daha yüksektir. Bu hastalarda tedaviye mümkün olan en düşük doz ile

başlanmalıdır. Bu hastalarda ve düşük doz kombine aspirin veya gastrointestinal riski arttırması olası diğer ilaçların eş zamanlı kullanılması gereken hastalarda koruyucu ajanlar (misoprostol veya proton pompası inhibitörleri gibi) ile kombine tedavi üzerinde düşünülmelidir.

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

İbuprofen alan hastalarda gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.

#### Böbrekler üzerindeki etkiler

Önemli ölçüde dehidratasyonu olan hastalarda ibuprofen tedavisi başlatılırken dikkatli olunmalıdır.

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi, uzun dönemli ibuprofen uygulaması renal papiller nekroz ve başka patolojik renal değişiklikler ile sonuçlanmıştır. Renal toksisite ayrıca renal prostaglandinlerin renal perfüzyonunun sürdürülmesini destekleyici bir rolü bulunduğu hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ uygulaması prostaglandin oluşumunda doza bağlı bir azalmaya ve ikincil olarak böbrek yetmezliğini hızlandırabilen böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böyle bir reaksiyon riski en yüksek olanlar, böbrek fonksiyonları bozuk olanlar, kalp yetmezliği ve karaciğer bozukluğu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmesini sağlar.

#### İleri böbrek yetmezliği

Kontrollü klinik çalışmalarda İBU-600'ün ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Dolayısıyla ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda İBU-600 kullanımı önerilmez. Eğer İBU-600 tedavisine başlanmalysa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından takibi önerilir.

#### Anafilaktoid reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, İBU-600'e önceden bilinen bir maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Önceden var olan astım). Anafilaktoid bir reaksiyon meydana geldiği takdirde, hastaya derhal acil tedavi uygulanmalıdır.

#### Hematolojik etkiler

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

İBU-600 de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya bariz Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. İBU-600 de dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli

tedavi gören hastalar, anemiye ilişkin belirti veya semptomlar gösteriyorlarsa hemogloblin ve hematokrit seviyelerini kontrol ettirmelidirler.

Trombosit agregasyonunu inhibe eden NSAİİ'nin bazı hastalarda kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşlüdür. İBU-600 genel olarak trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) etkilemez. İBU-600 alan ve trombosit fonksiyonlarındaki değişimlerden koagülasyon bozuklukları gibi advers şekilde etkilenebilecek ve antikoagülan kullananlar hastalar dikkatle izlenmelidir.

#### Aseptik menenjit

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

#### Deri reaksiyonları

İBU-600 de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok ender durumlarda ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil olmak üzere, bazıları ölümcül olan ağır deri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu ciddi reaksiyonlar uyarı vermeksizin ortaya çıkabilir. Hastalarda bu tür reaksiyon riskinin, tedavinin erken dönemlerinde en yüksek olduğu görünmektedir. Olguların büyük bir çoğunluğunda reaksiyonun ortaya çıkışı, tedavinin ilk ayı içinde olmuştur. Deri döküntüleri, mukozal lezyonlar ya da diğer aşırı duyarlılık bulguları belirir belirmez ibuprofen kesilmelidir.

#### Hepatik etkiler

İBU-600 de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde üst sınıra kadar yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'ler ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST aktivitelerinde ciddi artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliğine işaret eden belirti ve/veya semptomlar gösteren veya karaciğer test değerleri anormal olan bir hasta, İBU-600 tedavisi sırasında daha şiddetli bir karaciğer reaksiyonun gelişmesine karşı değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığına işaret eden klinik belirti ve semptomların gelişmesi veya sistemik belirtilerin (örneğin, eozinofili, döküntü, vb.) meydana gelmesi halinde, İBU-600 tedavisi kesilmelidir.

#### Önceden var olan astım

Aspirine duyarlı astım hastalarında aspirin kullanımı, fatal olabilecek derecede şiddetli bronkospazma yol açabilir. Bu gibi aspirine duyarlı hastalarda aspirin ve diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyonlar bildirildiği için, aspirine bu çeşit bir duyarlılığa sahip hastalar İBU-600 kullanmamalı ve önceden var olan astımı olan

hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

#### Laboratuvar testleri

Uyarıcı semptomlar olmadan ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun dönemli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimyası profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (örn. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa İBU-600 kesilmelidir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz – galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

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

#### Aminoglikozitler:

NSAİİ'ler aminoglikozitlerin atılımını azaltabilir. Çocuklarda ibuprofen ve aminoglikozitlerin eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

#### Anti-hipertansifler (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleri gibi):

Antihipertansif etkide azalma. Mevcut raporlarda, NSAİİ'lerin ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceği belirtilmektedir. Bu etkileşim, NSAİİ'leri ADE-inhibitörleriyle birlikte almakta olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

#### Antikoagülanlar (örn. varfarin):

Varfarin ve NSAİİ'lerin gastrointestinal kanama üzerindeki etkileri sinerjistikdir. Örn. antikoagülan etkide artış.

#### Antitrombositler ajanlar:

NSAİİ'ler ile gastrointestinal kanama riskinde artış.

#### Aspirin:

İbuprofen ve aspirin (asetil salisilik asit) birlikte kullanıldıklarında ibuprofenin proteinlere bağlanması azalır, ancak serbest ibuprofenin klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir. Fakat diğer NSAİİ'ler ile de olduğu gibi ibuprofen ve aspirin (asetil salisilik asit)'in eş zamanlı kullanımı, 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).

#### Bitkisel ekstratler:

Ginkgo biloba, NSAİİ'lerdeki kanama riskini potansiyalize edebilir.

#### Diüretikler:

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, ibuprofenin 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.

#### Kinolon türevi antibiyotikler:

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

#### Cox-2 inhibitörleri ve diğer NSAİİ'ler:

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

#### Kolestiramin:

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

#### Kortikosteroidler:

NSAİİ'ler ile gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artış.

#### Lityum:

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

#### Metotreksat:

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

#### Mifepriston:

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

Siklosporin:

NSAİİ'ler ile nefrotoksisite riskinde artış.

Sülfonilüre:

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

Diğer analjezikler:

İki veya daha fazla NSAİİ'nin beraber kullanımı önlenmelidir.

Takrolimus:

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

Zidovudin:

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

CYP2C9 İnhibitörleri:

İbuprofenin, CYP2C9 inhibitörleri ile birlikte uygulanması, ibuprofene (CYP2C9 substratı) maruziyeti artırabilir. 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.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI):

Artmış gastrointestinal ülserasyon veya kanama riski.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlarda etkileşimlere ilişkin ek bilgi bulunmamaktadır.

**Pediyatrik Popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C/D (3. trimester).

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

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

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

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

Anne ve yenidoğanda gebeliğin sonunda aşağıdakilere neden olabilir:

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

Sonuç olarak, İbuprofen gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

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

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

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

İbuprofen ile en azından ilişkisi olası bulunan yan etkiler, MedDRA sıklık konvensiyonu ve sistem organ sınıfı ile aşağıdaki sıklığa göre gösterilmiştir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), Yaygın ( $\geq 1/100$  ile  $< 1/10$ ), Yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ile  $< 1/100$ ), Seyrek ( $\geq 1/10.000$  ile  $< 1/1.000$ ), Çok Seyrek ( $< 1/10.000$ ) ve bilinmeyen (mevcut veri ile sıklığı hesaplanamayan).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın Olmayan	Rinit
	Seyrek	Aseptik menenjit (özellikle sistemik lupus eritematozus ve karma bağ dokusu hastalığı gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda) boyun sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, yön duygusunu yitirme gibi semptomlarla birlikte
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın Olmayan	Lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi ve hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	Anaflaktik reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın Olmayan	İnsomnia, 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, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın Olmayan	Astım, bronkospazm, dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Dispepsi, diyare, bulantı, kusma, abdominal ağrı, flatulans, konstipasyon, melana, hematemez, gastrointestinal hemoraji

	Yaygın Olmayan	Gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, oral ülserasyon, gastrointestinal perforasyon
	Çok Seyrek	Pankreatit
	Bilinmeyen	Kolit ve Crohn hastalığı
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın Olmayan	Hepatit, sarılık, hepatik fonksiyon bozukluğu
	Seyrek	Hepatik hasar
	Çok Seyrek	Hepatik yetmezlik
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
	Yaygın Olmayan	Ürtiker, kaşıntı, purpura, anjiyoödem, ışığa duyarlı reaksiyon
	Çok Seyrek	Stevens-Johnson sendromu dahil büllöz deri iltihabı, toksik epidermal nekroliz ve eritema multiforme
	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 antiinflamatuvar tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler, bazı nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (özellikle yüksek dozda ve uzun süreli tedavi ile) arteriyel trombotik olayların (ör. Miyokard infarktüsü veya felç gibi, Bkz. Bölüm 4.4) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

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

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

İbuprofen trombosit agregasyonunda reversibl inhibisyon yaparak kanama süresini uzatabilir.

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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

#### **Toksosite**

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

#### **Semptomlar**

Ciddi zehirlenmelerde Metabolik asidoz oluşabilir.

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

#### **Tedavi**

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar

ATC kodu: M01AE01

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

Deneysel veriler, eş zamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz 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. Ara sıra kullanılan ibuprofen ile klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmesi muhtemelen beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

İbuprofen gastrointestinal kanaldan kolaylıkla emilerek kullanımdan bir iki saat sonra doruk serum konsantrasyonlarına ulaşılır.

#### Dağılım:

İbuprofen, plazma proteine yüksek oranda bağlanır.

#### Biyotransformasyon ve eliminasyon:

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

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

### Akut toksisite:

Tür	Seks	Doz aralığı mg/kg	Etkisiz mak. Düzyey mg/kg	Bariz etkili min. doz mg/kg	Mak. nonletal 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 görülmeme düzeyi sıçanda 6 ay süre ile günde 60 mg/kg ve farede 90 gün süre ile günde 75 mg/kg olarak bulundu. Bir çalışmada 2

yılın sonunda sıçanda renal papilar değişiklikler bulundu. Bu bulgular, non-steroidal antienflamatuarlar için tipiktir ve insanlarda anlamlılığı şüphelidir.

Yüksek terapötik etkinlikteki ibuprofenin yarılanma ömrünün çok kısa olması ve çabuk çözünen klasik formülasyonların gastrointestinal sistemde yan etki oluşturma riskinin bulunması nedeniyle, Diffutab® teknolojisi kullanılarak ibuprofen gecikmeli salım tablet geliştirilmiştir. İbuprofenin Diffutab® formülasyonu ile aktif madde salımı yavaşlatılarak olası gastrointestinal yan etkiler azaltılmış veya hemen hemen giderilmiştir.

Aynı zamanda ibuprofen gecikmeli salım formülasyonu ile her dozdan sonraki terapötik etkinlik uzatılmış ve böylece günde 3-4 doz yerine günde bir veya iki dozla etkinlik sağlanmıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Diffutab baz E2

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)

Hidroksipropil metilselüloz E50

Silikon dioksit

Talk

### **6.2. Geçimsizlikler**

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**

20 tabletlik PVDC/PVC/Al folyo blisterlerde.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Sifar İlaçları Tic. ve San. A.Ş.

Kasap Sok. No: 16 Eser İş Merkezi

A Blok Kat:5 D:46 34394

Esentepe/İSTANBUL

Tel: 0 212 356 75 10 (11-12)

Faks: 0 212 356 75 13



**8. RUHSAT NUMARASI**

176/42

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

İlk ruhsat tarihi: 06.12.1995

Ruhsat yenileme tarihi: 09.11.2015

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

—:—:—