KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
MAJEZİK 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Flurbiprofen 100 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz 32.60 mg
Kroskarmellos sodyum 14.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Mavi renkli, iki yüzü çentikli, oblong film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut kas iskelet sistemi ağrıları, akut gut artriti ve dismenore tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarda (NSAİİ) olduğu gibi, istenmeyen etkileri en aza indirebilmek için, her hastaya en düşük doz verilmeye çalışılmalıdır. Bu nedenle, MAJEZİK Tabletle yapılan başlangıç tedavisi gözlenerek doz ve sıklığı her bir hastanın ihtiyaçlarına uyacak şekilde ayarlanmalıdır.
Tavsiye edilen günlük doz, bölünmüş dozlar halinde 150-200 mg'dır.
Semptomların şiddetine göre günlük doz toplam 300 mg'a çıkarılabilir.

Romatoid artrit veya osteoartrit belirti ve semptomlarının giderilmesi için MAJEZİK'in tavsiye edilen dozu, günde iki, üç veya dört defaya bölünerek uygulanmak üzere günde 200 ila 300 mg'dır.

Adet sancılarında, semptomların başlangıcında 100 mg, bunu takiben 4-6 saatte bir 50 - 100 mg'dır. Maksimum günlük doz 300 mg'dır.

Çoklu doz uygulamalarında tavsiye edilen en yüksek tek doz 100 mg'dır.

Yemeklerden hemen sonra, yeterli miktarda sıvı (bir bardak su) ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon:
12 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş üzeri hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi yaşlı hastalarda ülser, kanama, flatulans ve karın ağrısı gibi gastrointestinal komplikasyonlar genç hastalara göre daha fazla görülmektedir.

Karaciğer Yetmezliği:
Karaciğer yetmezliğine işaret eden belirti ve/veya semptomlar gösteren veya karaciğer test değerleri anormal olan bir hasta, MAJEZİK tedavisi sırasında daha şiddetli bir karaciğer reaksiyonun gelişmesine karşı değerlendirilmelidir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri- Hepatik etkiler). İleri derecede karaciğer yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar).

Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyonlarında önemli derecede azalma olan hastalarda, flurbiprofen metabolitlerinin birikmesini önlemek için doz azaltımı gerekebilir. Bu gibi hastalar yakından izlenmelidir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri- Renal etkiler). İleri derecede böbrek yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar)

4.3. Kontrendikasyonlar
MAJEZİK Tablet, flurbiprofene hipersensitivitesi olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. MAJEZİK astım, ürtiker veya aspirin veya başka bir NSAİİ kullanımı sonrasında alerjik tipte reaksiyonlar geçirmiş hastalarda kullanılmamalıdır. Bu gibi hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren fatal, anafilaktik benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Anafilaktoid reaksiyonlar ve önceden var olan astım). MAJEZİK, aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak, aspirin veya NSAİİ'leri aldıktan sonra nazal polipli veya polipsiz rinit veya şiddetli, potansiyel olarak fatal bronkospazm geçiren astımlı hastalarda meydana gelir.
Aktif peptik ülseri olan veya daha önce peptik ülser geçirmiş hastalarda flurbiprofenin kullanımı kontrendikedir.
Daha önceki NSAİİ tedavisiyle ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.
Gastrointestinal kanamada, serebrovasküler kanama ve diğer kanamalarda kontrendikedir.
Şiddetli kalp yetmezliği, hepatik yetmezlik ve renal yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.
Koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi ve sonrası ağrı kesici olarak kullanılması kontrendikedir.
Hamileliğin son trimesterinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
MAJEZİK'in COX-2 inhibitörleri dahil diğer NSAİİ'lerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Kardiyovasküler risk
- NSAİİ'ler, ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme risklerinde ölümcül olabilecek artışlara sebep olabilirler. Bu risk kullanım süresiyle birlikte artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalıkla ilgili risk faktörü taşıyan hastalarda bu risk en yüksek düzeydedir.
- Flurbiprofenin, koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi ve sonrası ağrı kesici olarak kullanılması kontrendikedir.

Gastrointestinal Risk
- NSAİİ'ler, kanama, ülser, mide ya da bağırsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal advers etkilerle ilgili riskte ölümcül olabilecek artışlara sebep olabilir. Bu etkiler, kullanım sırasında her an, uyarıcı semptomlar göstermeden ortaya çıkabilir. Ciddi gastrointestinal etkiler için yaşlılar en büyük risk grubunu oluşturur.

Uyarılar

Kardiyovasküler trombotik etkiler:
Bazı selektif COX-2 inhibitörü ya da non-selektif NSAİİ'lerle, 3 yıla varan klinik araştırmalar, ölümcül olabilecek derecede ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olaylarda, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabileceğini göstermiştir. Bilinen KV hastalığı olan hastalar daha büyük risk altında olabilir. MAJEZİK ile tedavi edilen hastalarda KV advers olay riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Daha önce KV semptomlar yaşanmamış olsa bile, hekimler ve hastalar bu tür olayların ortaya çıkmasına karşı tetikte olmalıdır. Hastalara, ciddi KV toksisite belirti ve/veya semptomları hakkında ve meydana geldikleri takdirde yapılması gerekenler hakkında bilgi verilmelidir (bkz. Kontrendikasyonlar).
Eşzamanlı aspirin kullanımının NSAİİ kullanımıyla ilişkili artmış ciddi KV trombotik olay riskini azalttığını gösteren tutarlı bir kanıt yoktur. Aspirin ve flurbiprofenin eşzamanlı kullanımı ciddi gastrointestinal olay riskini artırmaktadır (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Gastrointestinal(Gİ) etkiler – Gİ ülserasyon, kanama ve perforasyon riski).
Flurbiprofen için böyle bir riski dışarıda bırakabilecek yeterli veri bulunmamaktadır.
Kontrolsüz hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kanıtlanmış iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar ancak dikkatli değerlendirmeden sonra flurbiprofen ile tedavi edilmelidir.
Kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri (örneğin; hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içme) olan hastaların uzun süreli tedavisine başlamadan önce de benzer değerlendirme yapılmalıdır.
Yapılan iki büyük kontrollü klinik araştırma sonucuna göre, koroner arter bypass greft uygulamasını takiben 10-14 gün arasında ağrı tedavisi için bir COX-2 selektif NSAİİ kullanımının miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (bkz. Kontrendikasyonlar).

Hipertansiyon:
Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, flurbiprofen de hipertansiyon oluşumuna veya daha önce mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine ve bu iki durum da KV olaylar riskinin artmasına neden olabilir. Tiazidler ya da loop diüretikler alan hastalarda NSAİİ kullanımı, bu tedavilere yanıtın bozulmasına neden olabilir. Flurbiprofen de dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Flurbiprofen tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:
Prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarla olduğu gibi, flurbiprofen dahil NSAİİ'ler alan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle, MAJEZİK sıvı retansiyonu, hipertansiyon veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gastrointestinal (Gİ) etkiler - Gİ ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:
NSAİİ uygulanan hastalarda, semptomları olsun veya olmasın herhangi bir zamanda mide, ince barsak veya kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi fatal olabilen ciddi Gİ toksisite meydana gelebilir. Dispepsi gibi hafif üst Gİ sorunlar yaygındır ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda yaşanabilir. Bu yüzden, önceden Gİ semptomlar yaşanmamış olsa bile hekim ve hastalar ülserasyon veya kanama durumuna karşı tetikte olmalıdır. Hastalara, ciddi Gİ toksisitesinin belirti ve/veya semptomları ve meydana geldikleri takdirde yapmaları gerekenler hakkında bilgi verilmelidir. Periyodik laboratuvar gözlemlerinin yararı henüz kanıtlanmamış olmakla birlikte yeteri kadar değerlendirme de

yapılmamıştır. NSAİ bir ilaçla tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay geliştiren her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, büyük kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastalarınsa yaklaşık %2 ila %4'ü arasında meydana geldiği görülmektedir. Bu eğilimlerin zaman içinde sürmesi, hastanın tedavinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay geliştirme olasılığını artırmaktadır. Ne var ki, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

Komplike hemoraji veya perforasyon öyküsü olup; yaşlı olan hastalarda artan NSAİİ dozları ile Gİ kanama ülserasyon, perforasyon riski yükselir. Bu hastalarda mevcut olan en düşük dozda tedaviye başlamak gerekir.

NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanaması hikayesine sahip hastalara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır.
Fatal Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarda görülmektedir; bu nedenle bu popülasyonda tedavi yaparken özellikle dikkatli olmak gerekir. **Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır.** Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Bu hastalarda ve düşük doz asetilsalisilik asit veya gastrointestinal riski artıran diğer etken maddeleri birlikte kullanması gereken hastalarda, koruyucu ajanlarla kombinasyon tedavisi (ör: misoprostol veya proton pompa inhibitörleri) düşünülmelidir. Düzenli aralıklarla klinik gözlem tavsiye edilir.

Gastrointestinal toksisite öyküsü olan hastalar (özellikle de yaşlılar) özellikle tedavinin ilk evrelerinde tüm olağandışı abdominal semptomları (gastrointestinal kanama) bildirmelidir.
Ülser gelişimi veya kanama riskini artırabilecek tıbbi ürünleri, örneğin; oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, selektif serotonin-geri alınım inhibitörleri ya da asetilsalisilik asit gibi antitrombosit ajanlar, birlikte kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmelidir.
Flurbiprofen tedavisi uygulanan hastalarda gastrointestinal kanama ya da ülser meydana geldiğinde tedavi kesilmelidir.

Hastalıkları alevlenebileceğinden, NSAİİ'ler gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) öyküsü olan hastalara dikkatle verilmelidir.
Yaşlı hastalarda NSAİİ'lerle ilişkili advers reaksiyonların (özellikle ölümle sonuçlanabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon) sıklığı artmaktadır.

Yapılan çalışmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastaların, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama geliştirme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. Ülser hikayesine ek olarak, yapılan farmakoepidemiyolojik çalışmalarda, Gİ kanama riskini artırabilecek aşağıdakiler gibi çok sayıda başka birlikte tedavi ve komorbiditeye yol açabilecek durum tanımlanmıştır: oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'lerle tedavinin uzaması, sigara içmek, alkol bağımlılığı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olması.

Renal etkiler:
NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlarla sonuçlanmıştır. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, flurbiprofenin uzun süreli uygulanması renal papiller nekroz ve renal medullada diğer değişikliklere yol açmıştır. Renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun korunmasında telafi edici bir rol oynadığı hastalarda ikinci bir renal toksisite şekli görülmüştür. Bu hastalarda bir NSAİİ'nin uygulanması, prostaglandin oluşumunda ve ikincil olarak renal kan akımında açık renal dekompansasyonu tetikleyebilecek doza bağımlı bir düşmeye neden olabilir. Bu reaksiyon açısından en büyük risk altında bulunan hastalar böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olanların yanısıra diüretik veya ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesinden sonra, genelde tedavi öncesindeki duruma geri dönülür.
Klinik çalışmalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda flurbiprofen eliminasyonun yarı ömründe değişiklik olmamıştır. Flurbiprofen metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir. Orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda 4'-hidroksi-flurbiprofenin eliminasyonunda azalma meydana gelmiştir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonlarında önemli derecede azalma olan hastalarda, flurbiprofen metabolitlerinin birikmesini önlemek için doz azaltımı gerekebilir. Bu gibi hastalar yakından izlenmelidir.

İlerlemiş böbrek hastalığı:
İlerlemiş böbrek hastalığına sahip hastalarda MAJEZİK tedavisi önerilmez. Ancak, NSAİİ ile tedaviye başlamak zorunluysa, hastanın böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi tavsiye edilir (bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri- Renal Etkiler).

Anafilaktoid reaksiyonlar:
Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, flurbiprofen tablete önceden bilinen bir maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir. Aspirin triadı olan hastalara flurbiprofen verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak, nazal polipli ya da polipsiz rinit geçiren veya aspirin ya da diğer NSAİİ'leri aldıktan sonra şiddetli ve potansiyel olarak fatal olabilen bronkospazm sergileyen astımlı hastalarda ortaya çıkar. (bkz. Kontrendikasyonları, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Önceden var olan astım). Anaflaktoid bir reaksiyon meydana geldiği takdirde, hastaya derhal acil tedavi uygulanmalıdır.

Deri etkileri:
Flurbiprofen dahil NSAİİ'lerin kullanımına ilişkin çok seyrek olarak, bazıları ölümcül olmak üzere, eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi deri reaksiyonları rapor edilmiştir. Bu ciddi olaylar uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk meydana geldiğinde flurbiprofen kullanımı durdurulmalıdır.

Önlemler

Hepatik etkiler:
Flurbiprofen de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'lerle yapılan klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST'de anlamlı yükselmeler (normalin üst limitinin yaklaşık üç veya daha fazla katında) bildirilmiştir. Ayrıca, bazıları ölümle sonuçlanmak üzere sarılık, fulminant hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği de dahil şiddetli karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

Karaciğer yetmezliğine işaret eden belirti ve/veya semptomlar gösteren veya karaciğer test değerleri anormal olan bir hasta, MAJEZİK 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, MAJEZİK tedavisi kesilmelidir.

Hematolojik etkiler:
Flurbiprofen de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. MAJEZİK de dahil olmak üzere NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu gösterirlerse, hemoglobin ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Flurbiprofen genel olarak trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) etkilemez. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden advers şekilde etkilenebilecek hastalar MAJEZİK kullanımında dikkatle izlenmelidir.

Önceden var olan astım:
Astım hastalarının aspirine duyarlı astımı olabilir. 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 MAJEZİK kullanmamalı ve önceden var olan astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. (bkz. Kontrendikasyonlar)

Görme değişiklikleri:
Flurbiprofen ve diğer NSAİİ'lerin kullanımı sırasında görmede bulanıklık ve/veya görmede azalma olan vakalar bildirilmiştir. Göz şikayetleri olan hastalar göz muayenesinden geçmelidir.

Hamilelik:
Gebeliğin üçüncü trimesterinde diğer NSAİİ'ler gibi flurbiprofen de kullanılmamalıdır; çünkü duktus arteriozusun (anne karnında açık olup doğumu takiben kapanması gereken, kalpten çıkan iki büyük atardamar [aort ve pulmoner arter] arasındaki açıklık) erken kapanmasına neden olabilir.

Genel:
Flurbiprofenin kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidlerin aniden durdurulması, hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır.
Postoperatif yaşlı hastalarda uyarı gerektirmektedir. 65 yaşın üzerindeki hastalarda renal ve hepatik fonksiyonların izlenmesi tavsiye edilir.

Flurbiprofenin [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanılabilirliğini azaltabilir.

Flurbiprofen kullanımı, siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaçta da olduğu gibi, fertiliteyi bozabilir ve bu nedenle gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalma güçlüğü olan ya da infertilite tetkikleri yapılan kadınlarda flurbiprofenin kesilmesi düşünülmelidir.

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve diğer bağ dokusu hastalıkları:
SLE ve karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalarda, aseptik menenjit riski artmıştır.

Laboratuvar testleri:
Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun dönemli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa flurbiprofen kesilmelidir.

Bozulmuş kadın fertilitesi:
Flurbiprofen kadın fertilitesini bozabilir. Bu nedenle gebe kalmak isteyen kadınlara önerilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
12 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, yaşlıların (65 yaş ve üstü) tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır. Yaşlı hastalarda ülserasyon, kanama, gaz, şişkinlik ve abdominal ağrı gibi gastrointestinal şikayet daha fazladır. Gastrointestinal olayların potansiyel riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri- Gastrointestinal (Gİ) etkiler) Aynı şekilde, yaşlı hastalar renal dekompansasyon gelişme riski açısından daha yüksek risk altındadırlar. (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri- Renal etkiler)

Tabletler laktoz içermektedir. Ender bir kalıtım problemi olan galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; içerdiği sodyum miktarı göz önüne alındığında herhangi bir yan etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB): Mevcut raporlarda, NSAİİ'lerin diüretiklerin antihipertansif etkisini azaltabileceği belirtilmektedir. Böbrek fonksiyonu zayıf olan hastalarda (örn. susuz kalan hastalar ya da böbrek fonksiyonu azalmış yaşlılar), bir ADE inhibitörünün ya da bir ARB'nin siklooksijenaz inhibitörü ile birlikte kullanımı genelde geri dönüşümlü olan akut böbrek yetmezliği olasılığı dahil böbrek fonksiyonlarının bozulmasını artırabilir. ADE inhibitörü ya da ARB ile birlikte flurbiprofen alan hastalarda bu etkileşimlerin oluşumları dikkate alınmalıdır.

Bu nedenle, bu ilaçların birlikte kullanımında, özellikle yaşlı hastalarda, dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterli su almalı ve birlikte kullanım tedavisi başlangıcında ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonlarını izlenmelidir.

Antikoagülanlar: NSAİİ'lerle birlikte varfarin alan hastalar, sadece her iki ilaçtan birini kullananlara oranla daha büyük bir ciddi klinik kanama riski altındadır. Doktorlar, varfarin veya diğer antikoagülanları kullanan hastalara MAJEZİK verirken dikkatli olmalıdırlar.

Aspirin: Aspirinin eşzamanlı uygulanması, serum flurbiprofen konsantrasyonlarını düşürür. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, MAJEZİK ve aspirinin birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Beta-adrenerjik blokör ajanlar: Flurbiprofen propranololün hipotansif etkisini azaltmasına karşın atenololde böyle bir etki görülmemiştir. Bu etkileşimin altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Hem flurbiprofen hem de bir beta-blokör alan hastalar, yeterli seviyede bir hipotansif etkinin elde edilmesi açısından takip edilmelidir.

Diüretikler: NSAİİ'ler bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabilmektedir. Bu etki, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna dayandırılmıştır. MAJEZİK ile birlikte diüretik ilaçlar alan hastalar, böbrek yetmezliği belirtileri açısından (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri -Renal etkiler) ve istenen diüretik etkinin elde edildiğinden emin olmak amacıyla yakından izlenmelidir.

Lityum: NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa, renal lityum klirensinde ise azalmaya yol açmıştır. Minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klerens %20 oranında azalmıştır. Bu etkiler, renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibisyonuna dayandırılmıştır. Bu nedenle, NSAİİ'lerle lityum birlikte uygulandığında, hastalar lityum toksisitesine karşı yakından izlenmelidir.

Metotreksat: NSAİİ'lerin, tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini kompetetif bir şekilde inhibe ettikleri rapor edilmiştir. Bu durum, bu ilaçların metotreksatın toksisitesini artırabileceğine işaret ediyor olabilir. NSAİİ'ler metotreksatla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Kortikosteroidler: Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinde artma görülür.

Antiplatelet ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler):
Gastrointestinal kanama riskinde artış

Simetidin, Ranitidin: Küçük fakat istatistiksel açıdan önemli bir artışın dışında, flurbiprofenin farmakokinetiğini etkilememişlerdir.

Digoksin: Flurbiprofen ile digoksinin birlikte kullanılması her iki ilacın da kararlı durum serum konsantrasyonlarını değiştirmemiştir. Ancak NSAİİ'ler kalp yetmezliğini alevlendirebilirler. GFR (glomerüler filtrasyon hızı)'i azaltabilir ve glikozidlerin plazma düzeyini artırabilirler.

Oral hipoglisemik ajanlar: Flurbiprofen ile hipoglisemik ajanların birlikte uygulanması sırasında kan şekeri konsantrasyonlarında hafif bir düşme yaşanmış olsa da, hipoglisemiye dair herhangi bir belirti veya semptoma rastlanmamıştır.

Kinolon grubu antibiyotikler: Birlikte alındığında konvülsiyon riskini artırırlar.

NSAİİ'ler zidovudin, tiklopidin, takrolimus ve siklosporin ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Takrolimus: NSAİİ'lerle takrolimus beraber kullanıldığında nefrotoksisite riskinde artış izlenebilir.

Siklosporin: Flurbiprofen gibi COX inhibitörleri, renal prostaglandinler üzerindeki etkilerinden ötürü siklosporinin nefrotoksisite riskini artırırlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Antiasitler: Antiasit süspansiyonlar, geriyatrik deneklerde kullanıldığında flurbiprofen absorpsiyonunun miktarında değil ancak absorpsiyon hızında azalmaya neden olmuştur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: 1. ve 2. trimester: C; 3. trimester D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Fare ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmalarında herhangi bir gelişimsel anomaliye rastlanmamıştır. Ancak, hayvan üreme çalışmaları insanlarda meydana gelecek etkilerin önceden görülmesi için her zaman yeterli olmayabilir. Gebe kadınlar üzerinde yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. MAJEZİK'in sağlayacağı potansiyel yarar, fetüs üzerindeki potansiyel riski karşılayabiliyor ise kullanılabilir.

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu hamileliği olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler hamileliğin erken dönemlerinde kullanılan prostaglandin sentez inhibitörlerinin spontan düşük riskinde artış oluşturduğunu göstermektedir. Hayvanlarda prostaglandin sentez inhibitörü uygulanması sonucunda implantasyon öncesi ve sonrası kayıplarda artış gösterilmiştir.

NSAİİ'lerin fetal kardiyovasküler sistem (ductus arteriosus'un kapanması) üzerindeki bilinen etkilerinden dolayı, gebeliğin geç safhalarında (6.aydan itibaren) kullanımından kaçınılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).
İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/fertilite
NSAİİ'lerle sıçanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda, prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarda olduğu gibi, distosi, doğumda gecikme ve hayatta kalan yavru oranında düşme meydana gelmiştir. MAJEZİK'in gebe kadınlardaki gebelik sonu ve doğum üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Etki mekanizması nedeniyle NSAİİ kullanımı bazı kadınlarda geri dönüşümlü infertilite ile ilişkilendirilen ovarian foliküllerin rüptürünü geciktirebilir ya da engelleyebilir. Hamile kalma zorluğu yaşayan veya infertilite sebebi ile araştırma yapılan kadınlarda flurbiprofenin de dahil olduğu NSAİİ'lerin kesilmesi düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi
Anne sütü ve plazmasındaki flurbiprofen konsantrasyonları, flurbiprofen 200 mg/gün kullanmakta olan bir annenin sütünü alan bebeğin günde yaklaşık olarak 0.10 mg flurbiprofen alabileceğini göstermektedir. Prostaglandinlerin sentezini inhibe eden ilaçların bebekler üzerindeki olası advers etkileri nedeniyle, anneye olan yararı da hesaba katılarak emzirmeye son verme veya ilacı kesme arasında bir karar verilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
NSAİİ kullananlarda ilaç alımından sonra halsizlik, uyuklama, huzursuzluk ve görme bozuklukları gibi yan tesirler görülebilir. Bu nedenle, bu tür etkiler oluştuğunda araç ve makine kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
İstenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

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

Flurbiprofen veya diğer NSAİİ'leri kullanan hastalarda görülen advers olaylar:

Flurbiprofen kullanan hastalarda bildirilen olaylar				
	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve efestasyonlar	Rinit, İdrar yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Demir eksikliği anemisi		Trombosit agregasyonu inhibisyonu
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anaflaktik reaksiyonlar	
Metabolizma ve beslenme sistemi hastalıkları	Vücut ağırlığında değişiklikler	Hiperürisemi, Sıvı retansiyonu		
Psikiyatrik hastalıklar	Anksiyete, Depresyon, Uykusuzluk, Sinirlilik	Konfüzyon		
Sinir sistemi hastalıkları	Amnezi, Baş dönmesi, Baş ağrısı, Reflekslerde artma, Somnolans, Titreme	Ataksi, Serebrovasküler iskemi, Parestezi, Parosmi		
Göz hastalıkları	Görmede değişiklikler	Konjunktivit		
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Tinnitus, Vertigo			
Kardiyak hastalıklar		Kalp yetmezliği	Miyokard enfarktüsü	
Vasküler hastalıklar		Vasküler hastalıklar, Vazodilatasyon, Hipertansiyon		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Astım, Epitaksis, Bronkospazm		

Gastrointestinal hastalıklar	Abdominal ağrı, Kabızlık, İshal, Dispepsi, Gaz, Gİ kanama, Bulantı, Kusma	Kanlı ishal, Özofagus hastalığı, Gastrit, Hematemez, Peptik ülser hastalığı, Stomatit, Gastrointestinal ülser	Gastrointestinal perforasyon	
Hepatobiliyer hastalıklar		Hepatit, Karaciğer fonksiyon bozukluğu		
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Anjiyoödem, Egzema, Kaşıntı, Ürtiker		
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Seğirme		
Böbrek ve idrar hastalıkları		Hematüri, Böbrek yetmezliği	Glomerulonefrit, Renal papiller nekroz Nefrotik sendrom	
Genel bozukluklar	Asteni, Ödem, Halsizlik, Yorgunluk	Ürperme, Ateş		
Araştırmalar	Yükselmiş karaciğer enzimleri	Hemoglobin ve hemotokrit düzeylerinde azalma		

Aşağıdaki yan etkiler temel olarak dünya genelindeki pazarlama sonrası deneyimlerden ve literatürlerden elde edilmiştir. Kesin sıklık tahmini genellikle mümkün değildir.

	Yan etkiler
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Aplastik anemi, hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anaflaksi
Gastrointestinal hastalıklar	Kolit, iltihabi barsak hastalığı şiddetlenmesi, kan ve protein kaybı ile birlikte ince barsak inflamasyonu
Hepatobiliyer hastalıklar	Kolestatik ve kolestatik olmayan sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Eksfoliyatif dermatit, fotosensitivite, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz
Sinir sistemi hastalıkları	Aseptik menenjit
Böbrek ve idrar hastalıkları	Interstisyel nefrit

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir(www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
NSAİİ'lerle akut doz aşımı sonrasında beliren semptomlar genellikle letarji, uyuşukluk, bulantı, kusma, mental durumda bozulma, düşük kas tonusu, baş ağrısı, diplopi, yüksek karaciğer enzimleri, solunum depresyonu ve epigastrik ağrıyla sınırlı olup, destekleyici tedaviyle geri dönüşlüdür. Gastrointestinal kanama meydana gelebilir. Hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunum depresyonu ve koma da meydana gelebilir, ancak nadirdir. NSAİİ'lerin tedavide kullanımı sonrasında anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiş olup, bunlar doz aşımı sonrasında da meydana gelebilir.

Aşırı dozda bir NSAİİ alan bir hastaya semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Spesifik antidotu yoktur. Semptomları olan veya çok yüksek derecede bir doz alan (normal dozun 5 ila 10 katı) hastalarda, ilacın alımından sonraki 4 saat içinde emezis ve/veya aktif kömür (yetişkinlerde 60 ila100 g arası, çocuklarda 1 ila 2 g/kg) ve/veya ozmotik katartik endike olabilir. Proteinlere yüksek bağlanma oranı nedeniyle, zorlu diürez, idrar alkalileştirmesi, hemodiyaliz veya hemoperfüzyon yararlı olmayabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Non-selektif COX Inhibitörleri
ATC kodu: M01AE09

MAJEZİK Tablet, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etki gösteren nonsteroid bir antiinflamatuvar ilaç olan flurbiprofen içerir. Flurbiprofenin etki mekanizması, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, tamamen anlaşılamamış olup, prostaglandin sentetaz inhibisyonuyla ilgili olduğu düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
MAJEZİK Tablet 100 mg'da bulunan flurbiprofenin ortalama oral biyoyararlanımı oral çözeltiye nazaran %96'dır. Flurbiprofen çabuk ve nonstereoselektif olarak absorbe edilir ve doruk plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 2 saatte ulaşılır. Flurbiprofenin gıda veya antasitlerle birlikte alınması flurbiprofenin absorpsiyon hızını değiştirebilse de absorpsiyon oranını değiştirmez. Ranitidinin, flurbiprofenin absorpsiyon hızında ve oranınında hiçbir etkisi yoktur.

Dağılım:
Hem R- hem de S-flurbiprofenin sanal dağılım hacmi (Vz/F) yaklaşık 0.12 L/Kg'dır. Her iki flurbiprofen enantiomeri de %99'un üzerinde bir oranla albümin başta olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma, tavsiye edilen dozlarla elde edilen tipik ortalama kararlı durum konsantrasyonlarında (≤10 µg/ml) nispeten sabittir.

Biyotransformasyon:
İnsan plazması ve idrarında çok sayıda flurbiprofen metaboliti saptanmıştır. Bu metabolitler arasında 4'-hidroksi-flurbiprofen, 3',4'-dihidroksi-flurbiprofen, 3'-hidroksi-4'-metoksi-flurbiprofen, bunların konjugatları ve konjüge flurbiprofen yer almaktadır. Diğer arilpropiyonik asit türevlerinin (örneğin, ibuprofen) aksine, R-flurbiprofenin S-flurbiprofene metabolize olması minimal düzeyde gerçekleşmektedir. Yapılan *in vitro* çalışmalar, sitokrom P450 2C9'un flurbiprofenin ana metaboliti olan 4'-hidroksi-flurbiprofen'in metabolizmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. 4'-hidroksi-flurbiprofen metaboliti, havyan inflamasyon modellerinde çok az antiinflamatuvar aktivite göstermiştir. Flurbiprofen, metabolizmasını değiştiren enzimleri indüklememektedir. Bağlanmamış durumdaki flurbiprofenin toplam plazma klirensi stereoselektif olmayıp, terapötik aralıkta kullanıldığında flurbiprofenin klirensi dozdan bağımsızdır.

Flurbiprofen biyotransformasyonu karaciğerde ağırlıklı olarak sitokrom P450 2C9 ile sağlanır. Diğer sitokrom P450 2C9 substratlarına daha önceki maruziyetleri doğrultusunda, yavaş sitokrom P450 2C9 metabolizörü olduğu bilinen ya da olduğu düşünülen hastalarda flurbiprofen dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü, bu hastalar düşük metabolik klerens nedeniyle anormal plazma seviyelerine sahip olabilirler.

Eliminasyon:
Flurbiprofen kullanımı sonrasında flurbiprofenin %3'ten azı değişmeden idrarla atılır ve idrarda elimine olan dozun yaklaşık %70'ini ana ilaç ve metabolitleri oluşturur. Renal eliminasyon flurbiprofen metabolitlerinin önemli bir eliminasyon yolu olduğu için, orta ila şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, flurbiprofen metabolitlerinin birikimini önlemek amacıyla doz ayarlaması yapmak gerekebilir. R- ve S-flurbiprofenin ortalama terminal yarı ömürleri (t½) sırasıyla 4.7 ve 5.7 saat olup, birbirleriyle benzerdir. Çoklu flurbiprofen doz uygulaması sonrasında flurbiprofen birikimi çok az olmuştur.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:
Doz oransallığı değerlendirilmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Karaciğer yetmezliği:
Flurbiprofen >%90 oranında karaciğerden metabolize olarak elimine edilir, bu yüzden karaciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer fonksiyonları normal olan hastalara göre flurbiprofen tablet dozlarının azaltılması gerekebilir. Ancak, R- ve S- flurbiprofenin tek bir 200 mg flurbiprofen tablet dozu uygulaması sonrasındaki farmakokinetiği, alkolik siroz hastaları (N=8) ve genç sağlıklı gönüllülerde (N=8) benzer olmuştur.
Flurbiprofenin plazma proteinlerine bağlanışı, karaciğer hastalığı olan ve serum albümin konsantrasyonları 3.1 g/dL'nin altında olan hastalarda azalabilir.

Böbrek yetmezliği:
Renal klerens flurbiprofen metabolitlerinin önemli bir atılım yolu olmasına rağmen, değişmemiş flurbiprofen için zayıf bir atılım yoludur (toplam klerensin ≤%3'ü) bağlanmamış R- ve S-flurbiprofenin klirensleri normal sağlıklı gönüllüler (N=6, 50 mg tek doz) ile böbrek yetmezliği olan hastalar (N=8, insülin klirensleri 11 ila 43 mL/dak arasında değişen, 50 mg çoklu doz) arasında önemli bir farklılık göstermemiştir. Flurbiprofenin plazma proteinlerine bağlanışı, böbrek yetmezliği olan ve serum albümin konsantrasyonları 3.9 g/dL'nin altında olan hastalarda azalabilir. Flurbiprofen metabolitlerinin eliminasyonu böbrek yetmezliği olan hastalarda azalabilir.

Flurbiprofen, sürekli ambülatuvar peritoneal diyalize giren hastalarda kandan ayrılarak diyalizata önemli seviyede geçmez.

Pediyatrik popülasyon:
Flurbiprofen'in pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
Tek ya da çoklu doz şeklinde flurbiprofen 100 mg tablet uygulanan geriyatrik artrit, genç artrit hastaları ve sağlıklı bireylerde ilacın farmakokinetiği benzer bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Karsinojenisite, reprodüktif ve teratoloji çalışmaları yapılmıştır. Klinik öncesi çalışmalarda, flurbiprofenin her ne kadar karsinojenik, teratojenik veya olumsuz reprodüktif etkileri bulunmamış olsa da üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkileri için Bölüm 4.6' ya bakınız.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz (sığır kaynaklı laktoz)
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmellos sodyum
Hidroksipropil selüloz
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Hidroksipropil metilselüloz
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol 4000
FD&C Blue No: 2 (E132)

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
15 film kaplı tablet içeren, PVC/ Al blister ve karton kutu ambalaj

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 Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.
34394 Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
175/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi:16.10.1995
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ