

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXVİLE 220 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde :

Her bir film tablette:

Naproksen Sodyum 220.00 mg

#### Yardımcı maddeler :

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

Açık mavi film kaplı oval tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

EXVİLE, ağrı kesici, ateş düşürücü ve iltihap giderici etkisiyle baş ağrısı, diş ağrısı, soğuk algınlığı, kas ağrısı, eklem ağrısı, adet sancısı ve ateşli durumlarda kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Erişkinlerde günde 2 - 3 kez 1 tablet kullanılması önerilir. Başlangıç dozu olarak 2 tablet alınması şikayetlerin daha hızlı azalmasını sağlayabilir. Hekim tarafından başka türlü önerilmedikçe günde 3 tablettten fazla alınmamalıdır. Doktora veya diş hekimine danışılmadan 4 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

##### Uygulama şekli :

Ağızdan kullanım içindir. Tercihen yemeklerden önce bol sıvıyla bütün olarak yutulur. Akut durumlarda, aç karnına da alınabilir, bu etki başlangıcını hızlandırır.

Midesi hassas olan hastaların EXVİLE'i yemek sırasında alması önerilir.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği :

Karaciğer veya böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalar, günde 2 sefer tek film kaplı tablettten fazlasını almamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon :**

EXVİLE 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 - Kontrendikasyonlar).

**Geriyatrik popülasyon :**

Yaşlılarda günde 2 tableten fazla kullanılmamalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

EXVİLE'in aşağıdaki durumlarda kullanımı kontrendikedir.

- Naproksene veya ürünün yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, -Daha önceden, asetilsalisilik asit veya diğer non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) aldıktan sonra astım nöbeti, burun mukozası inflamasyonu veya deride alerji yaşanmışsa,
- Koroner Arter Bypass Cerrahisi öncesi ve sonrası dönemde,
- Açıklanamayan hematopoetik bozukluklar varlığında,
- Devam eden veya tekrarlayan peptik ülser veya kanama varlığında (en az iki ayrı ülser veya kanama epizoduna ilişkin kanıt),
- NSAİİ'lerle tedavinin neden olduğu gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü olanlarda,
- Serebrovasküler kanamalar veya diğer aktif kanamalarda,
- Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliğinde,
- Şiddetli kalp yetmezliğinde,
- Hamileliğin son üç ayında
- Etkin madde içeriği çok yüksek olduğundan ötürü, 12 yaş altı çocuklarda

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Kardiyovasküler Trombotik Olaylar:

COX-2 seçici ve seçici olmayan çeşitli NSAİİ'leri konu alan 3 yıl süreli klinik çalışmalarda fatal seyredabilen ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olaylar, miyokardiyal infarktüs ve inme riskinde artış izlenmiştir. COX-2 seçici ve seçici olmayan tüm NSAİİ'ler benzer bir risk taşıyabilirler. Bu risk kullanım süresi ile artmaktadır. Bilinen KV hastalığı olan ya da KV hastalık açısından risk faktörleri sergileyen hastalar daha yüksek risk altında olabilir. NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers KV olaylara ilişkin potansiyel riski en aza indirmek için olası en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar KV semptomların bulunmadığı durumda dahi böylesi olayların gelişimi açısından dikkatli olmalıdır. Hastalar ciddi KV olayların belirti ve/veya semptomları ile söz konusu olayların ortaya çıktığı durumda atılması gereken adımlar konusunda bilgilendirilmelidir.

Eşzamanlı asetilsalisilik asit kullanımının, NSAİİ kullanımıyla ilişkilendirilen artan ciddi KV trombotik olay riskini azalttığını gösteren tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Eşzamanlı asetilsalisilik asit ve NSAİİ kullanımı ciddi GI olay riskini artırmamaktadır (bakınız Gastrointestinal uyarılar).

(Koroner Arter Bypass Cerrahisi izleyen ilk 10-14 günde ağrı tedavisi amaçlı COX-2 seçici NSAİİ kullanımını konu alan kapsamlı, kontrollü iki klinik çalışmada miyokardiyal infarktüs ve inme insidansının arttığı saptanmıştır (bakınız bölüm 4.3 - Kontrendikasyonlar).

Hipertansiyon:

EXVİLE de dahil olmak üzere NSAİİ'ler hipertansiyonun ortaya çıkmasına ya da mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir ki, her iki durum da KV olay insidansındaki artış sürecinde rol oynamaktadır.

Tiyazid ya da loop diüretigi kullanan hastalarda NSAİİ kullanımı sırasında bu tedavilere verilen yanıt bozulabilir. EXVİLE de dahil olmak üzere NSAİİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Kan basıncı NSAİİ tedavisine başlandığı sırada ve tüm tedavi süresince yakından izlenmelidir.

**Konjestif Kalp Yetmezliği ve Ödem:**

NSAİİ kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlemlenmiştir. EXVİLE sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

**Gastrointestinal Etkiler - Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski:**

EXVİLE'in seçici siklooksijenaz-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAİİ'lerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

İstenmeyen etkiler etkili en düşük dozajın en kısa sürede kullanılması ile azaltılabilir.

Geriatrik hastalarda, NSAİİ'lerle tedavi sonucu bazısı ölümle sonuçlanabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi yan etkilerin sıklığında artış gözlenebilir.

EXVİLE de dahil olmak üzere NSAİİ'ler mide, ince barsak veya kalın barsakta fatal seyredabilen inflamasyon, kanama, ülserasyon ve perforasyon gibi ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilir. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ kullanan hastalarda uyarı semptomları ile birlikte ya da olmaksızın herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir.

NSAİİ tedavisi sırasında ciddi üst Gİ advers olay gelişen beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst Gİ ülserler, fazla kanama ya da perforasyon 3- 6 ay süreli tedavi gören hastaların %1'inde, bir yıl süreli tedavi gören hastaların ise %2- 4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bu eğilim daha uzun süreli tedavide devam etmekte, tedavi sırasında herhangi bir zaman noktasında ciddi Gİ olay gelişme olasılığını artırmaktadır. Bununla birlikte kısa süreli tedavi risksiz değildir.

Gastrointestinal kanama, ülserleşme veya perforasyon riski, geçmişte ülseri olan hastalarda (özellikle de kanama ve perforasyon ile birlikte görülmüşse) ve yaşlı hastalarda, artan NSAİİ dozlarıyla beraber yükselir. NSAİİ'ler öncesinde ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalarda son derece dikkatli reçete edilmelidir. NSAİİ kullanan ve önceden peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalarda bir Gİ kanama gelişmesi riski bu risk faktörlerini sergilemeyen hastalardan 10 kat daha fazladır. Bu hastalar başta olası en düşük dozla tedavi edilmelidirler. Bu hastalar için ve asetilsalisilik asit veya gastrointestinal riskleri artıran başka tıbbi ürünlerle eşzamanlı tedaviye gerek duyan hastalar için, koruyucu tıbbi ürünler (mesela mizoprostol ya da proton pompası inhibitörleri) ile kombine tedavi düşünülmelidir (bakınız aşağısı ve bölüm 4.5- Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Özellikle yaşlı hastalar olmak üzere, gastrointestinal toksisite öyküsü olan hastalar bilhassa tedavi başlangıcında, karın boşluğundaki her türlü sıra dışı semptomu (hepsinden önemlisi gastrointestinal kanamaları) haber vermelidir.

NSAİİ tedavisi gören hastalarda Gİ kanama riskini artıran diğer faktörler eşzamanlı oral kortikosteroid , varfarin benzeri antikoagülan, seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya asetilsalisilik asit gibi antiplatelet ajanların kullanımı, daha uzun süreli NSAİİ tedavisi, sigara ve alkol kullanımı, ileri yaş ve kötü genel sağlık durumudur. Fatal Gİ olaylara ilişkin en spontan bildirimler yaşlılarda ve sağlık durumu bozuk hastalarda söz konusu olmuştur, dolayısıyla bu hasta grubunun tedavisi sırasında çok dikkatli olunmalıdır.

Ülseratif kolit veya Crohn hastalığı gibi gastrointestinal kanal hastalıkları konusunda medikal geçmişi olan hastalarda NSAİİ'ler dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.8-İstenmeyen etkiler)

NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers Gİ olaylara ilişkin potansiyel riski en aza indirmek için, olası en kısa süreyle en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Hastalar ve hekimler NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanamaya ilişkin belirti ve semptomlar açısından dikkatli olmalıdır ve ciddi bir Gİ advers olaydan şüphe edildiğinde gerekli değerlendirme ve tedavi ivedilikle uygulanmalıdır. Bu sürece ciddi Gİ advers olay riski ortadan kalkıncaya kadar NSAİİ tedavisinin kesilmesi de dahildir. Yüksek riskli hastalarda NSAİİ'leri kapsamayan alternatif tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır.

#### Renal Etkiler:

NSAİİ'lerin uzun dönemli uygulaması renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlarla sonuçlanmıştır. Renal toksisite, renal perfüzyon idamesinde renal prostaglandinlerin dengeleyici bir rol üstlendiği hastalarda da görülmüştür. Bu tip hastalarda non-streoidal anti-inflamatuar ilaç uygulaması prostaglandin oluşumunda ve ikincil olarak da açıkça renal yetmezliği tetikleyecek renal kan akımında doza bağımlı azalmaya neden olabilir Bu reaksiyon açısından yüksek risk taşıyan hastalar; renal fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, diüretik ve ACE inhibitörleri kullanan hastalar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesini takiben genellikle tedavi öncesi duruma göre iyileşme görülür.

#### İlerlemiş Böbrek Hastalığı:

İlerlemiş böbrek hastalığı olan kişilerde EXVİLE kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalardan elde edilen hiçbir bilgi mevcut değildir. Dolayısıyla ilerlemiş böbrek hastalığı olan bu kişilerde EXVİLE tedavisi önerilmemektedir. EXVİLE tedavisinin zorunlu olduğu hastalarda hastanın böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi önerilmektedir.

#### Anafilaktoid Reaksiyonlar:

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin anafilaktik şok) ender olarak rapor edilmiştir. Diğer NSAİİ'larda olduğu üzere, daha önce bilinen EXVİLE maruziyeti olmayan hastalarda anafilaktik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. EXVİLE hastalara asetilsalisilik asit ile birlikte verilmemelidir. Bu semptom kompleksi nazal polipleri olan ya da olmayan rinit deneyimleyen ya da asetilsalisilik asit veya başka bir NSAİİ kullanımı sonrasında şiddetli, potansiyel olarak fatal bronkospazm sergileyen astım hastalarında ortaya çıkmaktadır (bkz. Kontrendikasyonlar ve Önlemler - Daha önceden mevcut olan astım). EXVİLE kullanımını takip eden bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun ilk işaretinde tedavi durdurulmalıdır. Anafilaktik reaksiyonun ortaya çıktığı olgularda acil yardım göz önünde bulundurulmalıdır. Semptomlara karşı uygun tıbbi önlemler yetkin kişilerce alınmalıdır.

#### Cilt reaksiyonları:

NSAİİ tedavisi alan hastalar arasında, ekfoliyatif (deride pul pul dökülme) dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermik nekroliz (Lyell sendromu) dahil, bazıları ölümle sonuçlanan ciddi cilt reaksiyonlarına ilişkin çok ender raporlar bulunmaktadır (bkz. bölüm

4.8). Bu çeşit reaksiyon riskinin en fazla tedavinin başlangıcında olduğu görünmektedir. Çoğu vakada bu reaksiyonlar tedavinin ilk ayında meydana gelirler. EXVİLE uygulanması deride döküntü, mukoz membranların lezyonu veya başka aşırı duyarlılık işaretlerinin görülmesi halinde hemen durdurulmalıdır.

#### Ek bilgiler:

EXVİLE, aşağıdaki durumlarda sadece risk ve faydaların dikkatli bir biçimde tartılmasından sonra kullanılmalıdır:

- Doğuştan porfirin metabolizması bozukluğu (örneğin akut aralıklı porfiri) vakalarında
- Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve bağ dokusu hastalıkları (bkz. Yan Etkiler/Advers Etkiler)

Büyük çaplı cerrahi müdahaleden hemen sonra kullanılacaksa özenli tıbbi gözetim ve denetim gerekmektedir:

Ağrı kesicilerin uzun süreli kullanımı, artan ilaç dozlarıyla tedavi edilmemesi gereken baş ağrılarına yol açabilir.

Genel bir kural olarak, ağrı kesicilerin sürekli kullanımı, özellikle çok sayıda ağrı kesici etkin maddesi birleştirildiğinde, böbrek yetmezliği (analjezik nefropati) riski taşıyan kalıcı böbrek hasarına yol açabilir.

#### Önlemler

Genel:

EXVİLE'in kortikosteroidlerin yerini tutması ya da kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin birdenbire kesilmesi hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören hastalarda kortikosteroidlerin bırakılmasına karar verilmişse, tedavi yavaşça aşamalı olarak kesilmelidir.

EXVİLE'in ateş ve inflamasyonu azaltıcı farmkolojik etkisi, enfeksiyona bağlı olmayan durumların komplikasyonlarının tamsa! bulgularını maskeleyebilir.

#### Hepatik Etkiler:

Bir ya da daha fazla sayıda karaciğer testlerindeki sınırdışı artışlar EXVİLE'de dahil olmak üzere NSAİİ kullanan hastaların %15'inde ortaya çıkabilir. Bu laboratuvar anormallikleri tedaviyle birlikte ilerleyebilir, aynı kalabilir ya da geçici olabilir. NSAİİ'leri konu alan klinik çalışmalarda, hastaların %1'inde ALT veya AST'deki belirgin artışlar (normal üst değerin yaklaşık üç katı ya da daha fazla) bildirilmiştir. Bunlara ilave olarak, sarılık ve fatal fulminant hepatit, karaciğer nekrozu, karaciğer yetmezliği de dahil olmak üzere şiddetli karaciğer reaksiyonlarının söz konusu olduğu seyrek olgularda bazı fatal sonuçlar da bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret eden semptomları ve/veya belirtileri olan veya anormal karaciğer test değerleri izlenen hastalar, EXVİLE tedavisi sırasında daha şiddetli bir hepatik reaksiyonun gelişimine ilişkin bulgular açısından değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığıyla uyumlu klinik belirti ve semptomlar geliyorsa ya da sistemik durumlar ortaya çıkmışsa (ör, eozinofili döküntü vs) EXVİLE kesilmelidir.

#### Hematolojik Etkiler:

Anemi, EXVİLE de dahil olmak üzere NSAİİ kullanan hastalarda kimi zaman gözlenen bir durumdur. Bu durum sıvı retansiyonuna, gizli ya da gözle görülür GI kan kaybına ya da eritropoiez üzerindeki eksik tanımlanmış bir etkiye bağlı olabilir. EXVİLE de dahil olmak

üzere uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastalarda, anemi belirti ya da semptomları mevcutsa hemoglobin ve hematokrit düzeyleri kontrol edilmelidir.

NSAİİ'lar trombosit agregasyonunu inhibe ederler ve bazı hastalarda kanama zamanını uzattıkları gösterilmiştir. Asetilsalisilik asitten farklı olarak, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri nicel olarak daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. EXVİLE kullanan ve trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden istenmeyen biçimde etkilenen, koagülasyon bozuklukları olan ya da antikoagülan kullanan hastalar dikkatle izlenmelidir.

#### Önceden Mevcut Olan Astım:

Astım hastalarında asetilsalisilik asit duyarlı astım söz konusu olabilir. Asetilsalisilik asit duyarlı astımı olan hastalarda asetilsalisilik asit kullanımı ölümcül olabilen şiddetli bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Asetilsalisilik asit duyarlı bu hastalarda asetilsalisilik asit ile diğer non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar arasında, bronkospazmı da kapsayan çapraz reaktivite bildirildiği için, bu biçimde asetilsalisilik asit duyarlılığı olan hastalara EXVİLE verilmemeli, önceden astımı olan hastalarda ise dikkatli kullanılmalıdır.

#### Hastalara Yönelik Bilgiler:

NSAİİ tedavisine başlamadan önce ve devam eden tedavi sırasında periyodik olarak hastalar aşağıdaki hususlar hakkında bilgilendirilmelidir.

1- EXVİLE, diğer NSAİİ'lara benzer şekilde, hastaneye yatış ve hatta ölümlerle sonuçlanabilen Mİ veya inme gibi ciddi KV yan etkilere neden olabilir. Ciddi KV olaylar uyarı semptomları olmaksızın ortaya çıkmasına rağmen, hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, güçsüzlük, konuşma bozukluğuna dair belirti ve semptomlar açısından dikkatli olmalı ve söz konusu durumlara işaret eden bir belirti ya semptom gözlemlediklerinde tıbbi tavsiye talep etmelidir.

Hastalar bu izlemin önemi hakkında bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4. Uyarılar-Kardiyovasküler Etkiler).

2- EXVİLE, diğer NSAİİ'lara benzer şekilde Gİ rahatsızlık ve nadiren hastaneye yatış ve hatta ölümlerle sonuçlanabilen ülser ve kanamalar gibi ciddi Gİ yan etkilere neden olabilir. Ciddi Gİ olaylar uyarı semptomları olmaksızın ortaya çıkmasına rağmen, hastalar ülserasyon ve kanamaya ilişkin belirti ve semptomlar açısından dikkatli olmalı ve söz konusu durumlara işaret eden bir belirti ya semptom gözlemlediklerinde tıbbi tavsiye talep etmelidir. Hastalar bu izlemin önemi hakkında bilgilendirilmelidir (bkz bölüm 4.4 Uyarılar- Gastrointestinal Etkiler: Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski).

3- EXVİLE, diğer NSAİİ'lara benzer şekilde, hastaneye yatış ve hatta ölümlerle sonuçlanabilen, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermik nekroliz (Lyell sendromu) gibi deride ciddi yan etkilere neden olabilir. Ciddi deri reaksiyonları uyarı semptomları olmadan ortaya çıkmasına rağmen, hastalar deri döküntüsü ve blister belirti ve semptomları ya da kaşıntı gibi diğer aşırı duyarlılık belirtileri açısından dikkatli olmalı, söz konusu durumlara işaret eden bir belirti ya semptom gözlemlediklerinde tıbbi tavsiye talep etmelidir. Hastalar, herhangi bir tipte döküntü geliştiğinde ilacı hemen bırakmaları ve olabildiğince çabuk hekimleriyle temasa geçmeleri konusunda uyarılmalıdır.

4- Hastalar açıklanamayan kilo artışı ya da ödem gibi belirti ya da semptomları ivedilikle hekimlerine bildirmelidir.

5- Hastalar hepatoksisiteye ilişkin uyarı belirti ve semptomları (ör, bulantı, bitkinlik, letarji, kaşıntı, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet ve grip benzeri semptomlar) konusunda bilgilendirilmelidir. Bunların ortaya çıktığı durumda hastalar tedaviyi bırakmaları ve ivedilikle tıbbi tedavi görmeleri gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

6- Hastalar anafilaktik bir reaksiyona ilişkin belirti ve semptomlar (ör, soluk almada güçlük, yüzde ya da boğazda şişme) konusunda bilgilendirilmelidir. Bunların ortaya çıktığı durumda hasta ivedilikle acil tıbbi müdahale alması gerektiği konusunda uyarılmalıdır (bakınız Uyarılar).

7- Diğer NSAİİ'lerde olduğu üzere, EXVİLE'in gebeliğin geç dönemlerinde kullanımından kaçınılmalıdır çünkü ductus arteriosusun erken kapanmasına neden olabilir.

#### Laboratuar Testleri:

Ciddi GI sistem ülserasyonları ve kanama uyarı semptomları olmadan ortaya çıkabileceğinden, hekimler GI kanama belirti veya semptomlarını izlemelidir. Uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastalarda tam kan sayımı ve biyokimyasal profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Karaciğer ya da böbrek hastalığıyla ilişkili belirti ve semptomların geliştiği durumlarda, sistemik tablolar ortaya çıktığında (ör, eozinofili, döküntü vb) ya da anormal karaciğer test sonuçları devam ettiğinde ya da kötüleştiğinde EXVİLE kesilmelidir.

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

Naproksen diğer NSAİİ'ler gibi aşağıdaki tıbbi ürünlerle eş zamanlı tedavi görmekte olan hastalarda her zaman ihtiyatla kullanılmalıdır:

#### Gıda ve diğer antasitler:

Antasitler, yiyecekler ya da kolestiramin ile birlikte kullanılması naproksenin absorpsiyonunu geciktirebilir, ancak absorpsiyon derecesini etkilemez.

#### Diğer NSAİİ'ler:

Birlikte etki göstermesi nedeniyle, bir kısım NSAİİ'lerin eş zamanlı verilmesi gastrointestinal ülser ve kanama riskini yükseltebilir. Bu nedenle de Naproksen ve diğer NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır (bakınız bölüm 4.4 - Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

#### Hidantoin, sülfonamid ya da sülfonilüre:

Naproksenin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmasından dolayı, hidantoin, antikoagülanlar, diğer NSAİİ'ler, asetilsalisilik asit ya da proteinlere yüksek oranda bağlanan sülfonamidleri eş zamanlı olarak alan hastalar, bu ilaçların doz aşımı belirtilerine karşı gözlemlenmelidir. Naproksen ve hidantoin, sülfonamid ya da sülfonilüreyi eş zamanlı olarak alan hastalar, gerekli ise dozun değerlendirilmesi için gözlemlenmelidir. Klinik çalışmalarda, naproksen sodyum/ naproksen ile antikoagülanlar ya da sülfonilüreler arasında hiçbir etkileşim gözlenmemiştir ancak bu gruptaki diğer steroid olmayan ajanlarla etkileşimler görüldüğünden yine de önlem alınması önerilmektedir.

#### Asetilsalisilik asit:

[EXVİLE'in asetilsalisilik asitle birlikte uygulandığında protein bağlama özelliği azalır, buna karşın EXVİLE klirensi değişmez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir, ancak] diğer NSAİİ'lerle olduğu üzere, artan advers olay potansiyeli nedeniyle EXVİLE ve asetilsalisilik asidin eşzamanlı kullanımı genellikle önerilmemektedir.

**Digoksin ve fenitoin:**

EXVILE'in digoksin ve fenitoin ile eş zamanlı kullanımı bu tıbbi ürünlerin serum düzeylerini artırabilir. Digoksin ve fenitoin serum düzeyi kontrolleri, kural olarak, normal kullanım koşullarında (azami 4 güne kadar) gerekli değildir.

**Lityum:**

NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde bir artış, renal lityum klirensinde ise düşüş oluşturmuştur. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış, renal klirens ise yaklaşık %20 oranında azalmıştır. Bu etkiler renal prostaglandin sentezinin NSAİİ'ler tarafından inhibisyonuyla ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla, NSAİİ'ler ve lityum birlikte uygulandığında hastalar lityum toksisitesine ilişkin belirtiler açısından yakından gözlenmelidir.

**Diüretikler, ADE (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri:**

NSAİİ'ler diüretiklerin ve antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilir. Bu yanıt renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuyla ilişkilendirilmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda (örneğin dehidrate hastalar veya yaşlı hastalarda) bir ACE inhibitörü ya da anjiyotensin II antagonistinin, siklooksijenazı önleyen bir tıbbi ürünle eş zamanlı kullanılması; genellikle geri döndürülebilir; olası akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonunda daha da fazla kötüleşmeye yol açabilir. Bu yüzden bu yapıdaki bir bileşim, her şeyden önce yaşlı hastalarda, ihtiyatla verilmelidir. Hastalar yeterli miktarda sıvı tüketmeye teşvik edilmeli ve kombine tedaviyi takiben düzenli olarak izlenmelidir.

EXVILE ve potasyum koruyucu diüretiklerin eş zamanlı kullanımı hiperkalsemiye yol açabilir.

**Probenesid:**

Eş zamanlı kullanılan probenesid, naproksenin plazma seviyelerini artırır ve yarılanma ömrünü oldukça uzatır.

**Antibiyotikler ve Antiviraller:**

Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikleri ile ilişkili konvülsiyon riskini arttırabileceğini göstermiştir. Kinolon kullanan hastalar konvülsiyon gelişmesi ile ilgili artmış risk altında olabilir.

NSAİİ'ler zidavudin ile birlikte verildiğinde, hematolojik toksisite riski artabilir. Zidavudin ve ibuprofenle eş zamanlı tedavi gören HIV (+) hemofili hastalarında, hemartroz ve hematoma riskinin arttığına dair bulgular mevcuttur.

**Hormon ilaçları:**

NSAİİ'ler mifepristonun etkisini azaltabileceğinden, mifepriston uygulamasından sonra 8-12 gün boyunca NSAİİ'ler kullanılmamalıdır.

**Glukokortikoidler ve immunosüpresanlar:**

Gastrointestinal ülser ve kanama riskinde artış (bkz. bölüm 4.4 - Özel Kullanım Uyarıları Ve Önlemleri).

**Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve asetilsalisilik asit gibi antiplatelet ajanlar:**

Gastrointestinal kanama riskinde artış (bkz. bölüm 4.4 - Özel Kullanım Uyarıları Ve Önlemleri).

**Metotreksat:**

NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini yarışmalı biçimde inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum NSAİİ'lerin metotreksat toksisitesini artırdığına işaret edebilir.

Metotreksat alımından 24 saat önce veya sonra EXVİLE verilmesi metotreksat konsantrasyonunun artmasına ve toksik etkisinde artışa yol açabilir.

Siklosporin:

Siklosporinin nefrotoksik etki riski, naproksen dahil belli NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanımıyla artar.

Takrolimus:

NSAİİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde, muhtemel nefrotoksisite riski mevcuttur.

Antikoagülan ajanlar:

NSAİİ'ler varfarin gibi antikoagülan ajanların etkilerini artırabilirler (bkz. bölüm 4.4 - Özel Kullanım Uyarıları Ve Önlemleri).

Laboratuvar testleri:

Naproksen, 17-ketojenik steroidlerin bazı testlerini etkileyebileceğinden, adrenal fonksiyon testleri yapılmasından 48 saat önce ilacın bırakılması önerilir. Benzer olarak naproksen üriner 5-hidroksiindolasetik asitin bazı testleri ile etkileşebilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Naproksen sodyum etkileşimi ile ilgili, özel popülasyonlara spesifik (pediyatrik/ geriyatrik popülasyonlar, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği olan hastalar) yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

### **4.6.Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi, gebeliğin bir ve ikinci trimesteri için C, üçüncü trimesteri için D'dir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hamileliğin bir veya ikinci trimesterinde Naproksen ancak kesinlikle gerekli olduğu durumlarda kullanılmalıdır. Hamile kalmak isteyen veya hamileliğinin bir veya ikinci trimesterindeki kadınlar için Naproksen kullanılacak ise doz olabildiğince düşük tutulmalıdır.

#### **Gebelik dönemi**

Prostaglandin sentezinin engellenmesinin gebelik ve/veya embriyo-fetüs gelişimi üzerinde olumsuz tesiri olabilir. Epidemiyolojik araştırmalardan gelen veriler, erken gebelik sırasında prostaglandin inhibitörü kullanımı ardından kalp malformasyonu ve karın duvarında doğuştan yarığın yanı sıra artan doğum kusurları riskini akla getirmektedir. Riskin tedavinin doz ve süresiyle arttığına inanılmaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde bir prostaglandin inhibitörü kullanımının implantasyon öncesi ve sonrası kayıp, embriyo-fetus ölümünde artışa yol açtığı doğrulanmıştır. Buna ek olarak, organogenez dönemi esnasında, prostaglandin sentez inhibitörü verilmiş olan hayvanlarda farklı tipte anormalilerin (kardiyovasküler dahil olmak üzere) görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir.

Gebeliğin bir ve ikinci trimesteri için,

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonel/ fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

EXVİLE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesteri için, Naproksen' in gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. (Bkz Gebelik dönemi)

Gebeliğin üçüncü üç ayında tüm prostaglandin inhibitörleri

- fetusu aşağıdaki risklere maruz bırakabilirler:
  - kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun prematüre kapanması ve pulmoner hipertansiyon ile);
  - oligohidramniyosli böbrek yetmezliğine yol açabilen böbrek bozukluğu
- hamileliğin sonunda anne ve çocuğu aşağıdaki risklere maruz bırakırlar:
  - kanama süresinin uzama olasılığı, çok düşük dozlarda bile meydana gelebilecek antiplatelet etkisi;
  - uzatmalı veya gecikmeli doğumla sonuçlanan, rahim kasılmalarının engellenmesi durumu

Naproksen, bu nedenle gebeliğin son üç ayında kontrendikedir.

EXVİLE, doğum sonrası artan kanama olasılığı yüzünden lohusalık döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

Naproksen ve metabolitleri küçük miktarlarda anne sütüne geçer. Bir önlem olarak, emzirme sırasında EXVİLE kullanımından kaçınılmalıdır.

#### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini engelleyen tıbbi ürünlerin, yumurtlamayı aksatarak kadın doğurganlığına müdahale edebileceğine ilişkin belli miktarda kanıt mevcuttur. Bu etki tedavi kesilerek geri döndürülebilir.

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

Yorgunluk ve baş dönmesi gibi santral sinir sistemi bozuklukları yüksek doz EXVİLE kullanımı sırasında advers olgular olarak görülebilirler. Tepki verme ile araç ve makine kullanma yetisi düşebilir. Bu durum, özellikle alkol ile birlikte kullanıldığında ortaya çıkar.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

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 ( $< 1/10,000$ ).

Aşağıda listelenen istenmeyen etkiler, naproksenle tedavinin; romatizmalı hastaların yüksek doz, uzun dönem tedavisinden kaynaklananlar da dahil; açığa çıkan tüm istenmeyen etkilerini içerir. Çok ender raporlar dışındaki tüm istenmeyen etkilerin belirlenen sıklıkları, oral dozaj formlarında maksimum 750 mg naproksene (= 3 film kaplı EXVİLE tableti) kadar günlük dozların kısa dönem kullanımına ilişkindir.

Aşağıdaki advers olaylarla karşılaşılması halinde, bunların öncelikle doza bağlı oldukları ve hastadan hastaya değişkenlik gösterebilecekleri dikkate alınmalıdır.

En sık gözlemlenen istenmeyen etkiler sindirim sistemine ilişkin olanlardır. Bilhassa yaşlı hastalar arasında, bazen ölümle sonuçlanan, peptik ülserler, perforasyonlar veya kanamalar oluşabilir (bkz. bölüm 4.4). EXVILE kullanımını takiben mide bulantısı, kusma, ishal, bağırsak gazı, kabızlık, hazımsızlık, karın ağrısı, melena, kan kusma, ülserli stomatit, kolit ve Crohn hastalığında şiddetlenme (bkz. bölüm 4.4) bildirilmiştir. Gastrit daha az sıklıkla rapor edilmiştir. Özellikle gastrointestinal kanama riski doz aralığı ve tedavi süresine bağlıdır.

NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir.

Klinik deneyler ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİİ'lerin kullanımında (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide) arteriyel trombotik olayların (özellikle miyokard enfarktüsü veya inme) (bkz. bölüm 4.4) görülme riskinde küçük bir artış görülebileceğini öne sürmektedir.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok seyrek:

Şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, ensede sertlik veya bilinç bulanıklığıyla görülen aseptik menenjit semptomları. Bağışıklık sistemi hastalıkları olan hastaların (SLE, konektif doku hastalığı) bu tip istenmeyen etkilere yatkınlığı var gibi görülmektedir.

Çok seyrek:

NSAİİ'lerin sistemik kullanımıyla geçici olarak ilişkili enfeksiyon hastalıklarının kötüleşmesi (mesela nekrotizan fasiit) tanımlanmıştır. Bu olasılıkla NSAİİ'lerin etki mekanizmasıyla bağlantılıdır.

EXVILE kullanımı sırasında enfeksiyon işaretleri ortaya çıkar veya kötüleşirse, antiinfektif/antibiyotik tedavi gereğinin saptanabilmesi için, hastaların bu durum üzerine derhal bir doktora danışması tavsiye edilir.

### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Çok seyrek:

Hematopoetik bozukluklar (lökopeni, trombositopeni, pansitopeni ve agranülositoz). Baştaki semptomlar aşağıdaki gibi olabilir: ateş, boğaz ağrısı, yüzeysel ağız yaraları, grip benzeri semptomlar, ağır yorgunluk, burun kanamaları ve deri kanamaları Uzun dönemli tedavi sırasında kan sayımı düzenli olarak izlenmelidir.

### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan:

Döküntü, kaşıntı, purpura veya ekimoz, anjiyonörotik ödemi i aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Çok seyrek:

Astım nöbetleri (olasılıkla kan basıncında düşmeyle beraber), bronkospazm, eozinofilik zatürre, şiddetli sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları. Bu reaksiyonların işaretleri aşağıdaki gibi olabilir: Yüz, dil ve gırtlakta ödem, dispne, taşikardi ve yaşamı tehlikeye sokan şok noktasına kadar gidebilen kan basıncı düşüşü.

Ürünün ilk sefer kullanımında olabileceği üzere, böylesi olaylar gerçekleşirse acil tıbbi yardıma gerek vardır.

### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın olmayan:

Uykusuzluk, huzursuzluk, uyarılara karşı aşırı duyarlı olma durumu, yorgunluk.

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın:

Baş ağrısı veya baş dönmesi gibi santral sinir sistemi bozuklukları.

### **Göz bozuklukları**

Yaygın olmayan:  
Görüş bozukluğu.

### **Kulak ve iç kulak bozuklukları**

Çok seyrek:  
Kulak çınlaması ve duyma bozuklukları.

### **Kardiyak bozukluklar**

Çok seyrek:  
Kalp yetmezliği.

### **Vasküler bozukluklar**

Çok seyrek:  
Hipertansiyon.

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın:  
Bulantı, mide ya da göğüste yanma hissi, mide ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar.  
Yaygın olmayan:  
Şişkinlik, kabızlık veya ishal. Kanama (hematemez ve/veya melena) ve perforasyon ile birlikte seyreden gastrointestinal ülserler.  
Seyrek:  
Kusma.

Hastalara, ciddi ölçüde üst karın boşluğu ağrısı, melena veya hematemez gerçekleşmesi halinde, EXVİLE almayı durdurmaları ve derhal tıbbi yardım istemeleri gerektiği anlatılmalıdır.

### **Hepato-biliyer bozukluklar**

Çok seyrek:  
Özellikle uzamış tedavide karaciğer hasarı.

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Çok seyrek:  
Genelde geri döndürülebilir saç kaybı (alopesi), sahte porfiri, Stevens-Johnson sendromu ve toksik üst deri nekrolizi (Lyell sendromu) gibi büllü deri tepkileri.

### **Böbrek ve idrar yolu bozuklukları**

Yaygın olmayan:  
İdrar çıkışında azalma. Ödem oluşumu.  
Çok seyrek:  
Özellikle uzun süreli tedavide böbrek hasarı (papiler nekroz), hiperürisemi, bilhassa hipertansiyon veya böbrek yetmezliği olan hastalarda periferik ödem, akut böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, interstisyel nefrit.  
Uzatılmış kullanımda böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlemeye alınmalıdır.

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı semptomları:

Doz aşımı semptomları baş ağrısı, baş dönmesi, uyuklama ve bilinç kaybının yanı sıra karın ağrısı, pirozis, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği santral sinir sistemi bozuklukları, epigastrik

ağrı, GI (Gastrointestinal) kanama, nadiren diyare, dezoryantasyon, ekzitasyon, uyuşukluk, sersemlik, kulak çınlaması, baygınlık. Önemli zehirlenme vakalarında, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı oluşması mümkündür.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç alımı sonrası solunum depresyonu ve koma görülebilir, ancak bu durum nadir olarak görülür.

Bir naproksen doz aşımı vakasında, hipertrombinemiye bağlı protrombin zamanında geçici uzama K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin selektif inhibisyonuna bağlı olabilir.

Birkaç hastada nöbetler görülmüştür, ancak bunların naproksen ile ilgili olup olmadığı net değildir. Naproksenin hangi dozunun hayatı tehdit edici nitelikte olduğu bilinmemektedir.

**Tedavi:**

Hastalar gerekirse semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Toksik olabilecek miktarda dozlar alındıktan sonraki 1 saat içinde aktif kömür düşünölmelidir. Alternatif olarak yetişkinlerde hayati tehdit edici miktarda aşırı dozlar alındıktan sonra 1 saat içinde gastrik lava) göz önünde bulundurulmalıdır.

Yeterli idrar çıkışı sağlanmalıdır.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Toksik olabilecek miktarda dozlar alındıktan sonra, hastalar en az dört saat boyunca gözlemlenmelidir.

Sık olan ya da uzun süreli konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir.

Diğer önlemler hastanın klinik durumuna göre alınmalıdır.

Naproksen, proteinlere yüksek oranda bağlandığından, hemodiyaliz, plazma naproksen konsantrasyonlarını düşürmez. Ancak naproksen almış olan ve renal yetmezliği bulunan bir hastada hemodiyaliz yine de uygun olabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: non steroidal anti-inflamatuvar ve anti-romatik ürünler

ATC kodu: M01A E02

Naproksen, alışıl gelmiş hayvan inflamasyon modellerinde prostaglandin sentezi inhibisyonu yoluyla etkili olduğu kanıtlanmış, non steroid bir antiinflamatuvar ilaç/analjeziktir. Naproksen insanlarda ağrı, şişme ve ateşi azaltır.

Naproksen buna ek olarak platelet agregasyonunu da önler.

## 5.2.Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

#### Emilim:

Naproksen sodyum ağızdan verildikten sonra midedeyken kısmen ve daha sonra ince barsakta tamamen emilir. Bir doz alınmasından sonra 1-2 saat içinde doruk plazma konsantrasyonlarına erişilir. Tedavi açısından etkili plazma konsantrasyonu 15 pg/ml'in üzerindedir.

#### Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 99 ve dağılım hacmi yaklaşık olarak 0.1 l/kg'dır. Naproksen sodyum plasentadan geçer. Ayrıca, anne sütüne de geçer (% 1). Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda bağlanmamış naproksenin plazma konsantrasyonu artar.

#### Biyotransformasyon:

Karaciğerde metabolize olur.

#### Eliminasyon:

Eliminasyonu ağırlıklı olarak böbrek yoluyla yapılır. Sağlıklı denekler ve böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü 10 ila 18 saattir. Naproksen ve metabolitlerinin böbrekten atılımı ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda azalır.

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Önerilen dozajında doğrusal farmakokinetik profil gösterir.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Naproksenin subkronik ve kronik toksisitesi hayvanlarla yapılan deneylerde gastrointestinal sistemde lezyonlar, ülserler ve yüksek dozlarda böbrek hasarıyla kendini göstermiştir.

In vitro ve in vivo araştırmalar, naproksenin herhangi bir mutajenik potansiyeline dair hiçbir belirti göstermemiştir.

Sıçanlarda yapılan iki yıllık bir çalışma, naproksenin herhangi kanserojen potansiyeline dair belirtiyi ortaya koymamıştır.

Naproksenin sıçanlar veya tavşanlar üzerinde herhangi bir embriyo-toksik etkisi yoktur. Üç hayvan türü (sıçan, fare ve tavşan) üzerinde yapılan araştırmalarda hiçbir teratojenik potansiyel gösterilmemiştir. Günde 30 mg/kg'lık bir doz verilmesini takiben erkek ve kadın üretkenliğinde hiç bir bozukluk saptanamamıştır. Buna karşın yüksek dozda naproksen tavşanlarda yumurtlamanın engellenmesine yol açmıştır. Sıçanlarda yürütülen bir doğum öncesi ve sonrası araştırmada, naproksen doğum sürecinde bozukluklara (doğumun engellenmesi, kanama) yol açmış, ancak bunun yavrunun doğum sonrası gelişimi üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Povidone K-30

Mikrokristalin Selüloz

Talk

Magnezyum Stearat

Opadry Blue YS-1-4215\*

Saf Su

\* Opadry Blue YS-1-4215; Hidroksipropil Metil Selüloz, Titanyum Dioksit, Polietilen Glikol 8000, FD&C Blue No.2 (indigo carmine, E 132) alüminyum lak içerir.

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altında, oda sıcaklığında saklayınız.

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

20 tabletlik PVC/alü blister ambalajlarda sunulur.

### **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**

Tripharma İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4 34467

Maslak / Sarıyer / İSTANBUL

0212 366 84 00

0212 276 20 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

217/46

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

İlk ruhsat tarihi : 05.12.2008

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**