

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DURAPROX 600 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her film tablette 600 mg oksaprozin

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, oval, çentikli tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artrit ve akut kas iskelet sistemi ağrılarının tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

DURAPROX, aşağıda açıklandığı şekilde günde bir veya iki kez kullanılır.

Romatoid artrit ve ankilozan spondilit: Günde 1200 mg. Bazı hastalarda semptomların hafifletilmesi için zaman zaman 1800 mg dozu gerekli olabilir. Bu doz iki seferde uygulanmalıdır: Sabah 1200 mg ve akşam 600 mg.

Osteoartrit: Günde bir kez 600 - 1200 mg

Ağrılı omuz sendromu (akut subakromial bursit/supraspinatus tendinit) gibi kas iskelet sistemi bozuklukları: Günde bir kez 1.200 mg.

Yaşlılarda kullanım: Yetişkin doz planı yaşlılarda da kullanılabilir; fakat daima en düşük dozaj kullanımı tercih edilmelidir.

Çocuklarda kullanım: 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Dozaj bireysel hasta ihtiyaçlarına göre ayarlanmalı ve hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre azaltılmalıdır.

İstenmeyen etkilerin en aza indirilmesi için, semptomların kontrolü için gereken en kısa süreyle, en düşük etkili dozun kullanılması önerilir (bkz bölüm 4.4).

## **Uygulama şekli:**

DURAPROX yemekten sonra tok karna yeterli miktarda sıvıyla birlikte (örn. bir bardak su ile) alınır.

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

### **Böbrek yetmezliği:**

Düşük serum albümin düzeylerine sahip (<3.5g/dl) ve ağır böbrek rahatsızlığı olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 ml/dk) doz, günde bir kez 300 mg veya gün aşırı 600 mg şeklindedir. Serum albümin düzeyleri normal olduğunda (>3.5g/dl), önerilen doz günde bir kez 600 mg'dır.

### **Karaciğer yetmezliği**

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

DURAPROX sadece yetişkinlerde kullanılır. 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda ve özellikle kanama veya perforasyon görülen ülserli hastalarda, gastrointestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon riski yüksek nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) dozları ile artmaktadır. Bu hastalarda tedaviye mümkün olan en düşük doz ile başlanmalıdır ve hasta izlenmelidir. Bu olaylar kullanım sırasında herhangi bir zamanda belirti göstermeksizin ortaya çıkabilir.

## **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Aspirin ya da diğer NSAİİ'lerin verilmesinden sonra astmatik sendrom, rinit, nazal polipler, ürtiker, anjiyoödem veya bronşiyal spazm gibi alerjik reaksiyonlar gelişmiş hastalarda kullanılmamalıdır.
- Hemorajik diyatez.
- Önceki aktif tedavilere bağlı gastrointestinal kanama veya perforasyon gelişen veya rekürren kanama /peptik ülser öyküsü (iki ya da üç ayrı kanıtlanmış ülserasyon veya kanama epizodu) olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Aktif peptik ülserli hastalarda kullanılmamalıdır.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Şiddetli kalp yetmezliği, şiddetli hipertansiyon olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Hamile ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.
- 18 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir.
- Koroner arter bypass grefti (CABG) cerrahisi durumlarında, perioperatif ağrı tedavisinde kullanılmamalıdır.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **Kardiyovasküler risk:**

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

-DURAPROX koroner arter by-pass graft cerrahisi perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

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

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

##### **Uyarılar:**

DURAPROX ve selektif COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

##### **Kardiyovasküler trombotik olaylar:**

Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma olduğu görülmüştür. Selektif veya non-selektif COX-2 inhibitörü tüm NSAİİ'ler benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek risk altında olabilir. NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta bu tür olayların gelişmesine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptomları ve/veya belirtileri ve bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda önceden bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'lerin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi GI olay görülme riskini arttırmaktadır.

Oksaprozin 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 oksaprozin 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.

KABG ameliyatını takip eden ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisi için verilen bir selektif COX-2 NSAİİ ile gerçekleştirilen iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

##### **Hipertansiyon:**

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, oksaprozin de hipertansiyon oluşumuna veya daha önceden mevcut olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olur ve bu iki durum da kardiyovasküler olay riskinin artmasına neden olabilir. Tiyazid grubu diüretikler ya da loop diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedaviye yanıtları azalabilir. Oksaprozin de dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Oksaprozin tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

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

Oksaprozin dahil NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu (tutulumu) ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle oksaprozin sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

#### **Gastrointestinal (Gİ) etkiler-ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:**

Oksaprozin dahil NSAİİ'ler mide, ince barsak ve kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya proferasyon gibi ölümcül olabilen ciddi Gİ advers etkilere neden olabilir. Bu ciddi advers etkiler NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda uyarıcı bir belirti olan veya belirti olmayan, tedavi sırasında herhangi bir zamanda yaşanabilir. Bir NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay gelişen her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, majör kanama veya proferasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2-4'ünde meydana geldiği görülmektedir. Uzun süreli tedavi sırasında bu eğilimlerin devam etmesi, hastanın tedavisinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay gelişme olasılığını arttırmaktadır. Bununla birlikte, 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 (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalara (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar) ve yaşlılara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalarda, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama gelişme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda Gİ kanama riskini arttıracı diğer faktörler; oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olmasıdır. Ölümcül Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarda bildirilmiştir; bu nedenle bu popülasyonda tedavi uygulanırken özellikle dikkatli olmak gerekmektedir.

Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, hastalar mümkün olan en kısa süreyle ve en düşük etkili NSAİİ dozu ile tedavi edilmelidir. Hastalar ve hekimler NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ olaylardan şüphelenirse hemen ek bir değerlendirme yapılmalı ve ek bir tedaviye başlanmalıdır. Eğer ciddi advers olay ortadan kalkmazsa, NSAİİ tedavisi durdurulmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler planlanmalıdır.

Bu hastalarda ve düşük doz asetilsalisik asit veya gastrointestinal riski arttıran diğer etken maddeleri birlikte kullanması gereken hastalarda, koruyucu ajanlarla kombinasyon tedavisi (ör: misoprostol veya proton pompa inhibitörleri) düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). 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 arttıracak tıbbi ürünleri, örneğin: oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, selektif serotonin-geri alımın inhibitörleri ya da asetilsalisilik asit gibi antitrombotik ajanlar, birlikte kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmelidir ( Bölüm 4.5 İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler).

Oksaprozin 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 (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen Etkiler).

Yaşlı hastalarda NSAİİ'lerle ilişkili advers reaksiyonların (özellikle ölümle sonuçlanabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon) sıklığı artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

### **Renal etkiler:**

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinler renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı için, hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Renal kan akışının devamı için renal prostaglandinlere bağlı olduğundan hafif (serum kreatinin 150-300 µmol/l) ve orta şiddetli (serum kreatinin 300-700 µmol/l) renal bozukluğu olan hastalarda oksaprozin tedavisi dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Bu durumdaki hastalara NSAİİ uygulanması prostaglandin sentezinde ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da renal dekompanzasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyonun gözlenme riskinin çok yüksek olduğu hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. Böbrek bozukluğuna neden olduğu bilinen veya şüphelenilen ilaçlarla birlikte diüretiklerin alınması durumunda kardiyak bozukluğu olan hastalarda ve büyük ameliyatlara geçiren hastalarda renal fonksiyonlar izlenmelidir. Eğer tedavi boyunca renal fonksiyonlar kötüleşirse oksaprozin tedavisi durdurulmalıdır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

NSAİ ilaçlar ve takrolimus ile eşzamanlı tedavi, böbrekte prostasiklin sentezinde azalmadan dolayı nefrotoksisite riskini artırabilir. Bu nedenle, kombinasyon tedavisi almakta olan hastalarda böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.

### **İlerlemiş böbrek hastalıkları:**

Oksaprozinin ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalardan elde edilmiş bir bulgu bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda oksaprozin tedavisi önerilmemektedir. Eğer oksaprozin tedavisinin başlatılması gerekiyorsa, hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

### **Anafilaktoid reaksiyonlar:**

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi oksaprozin ile de, ilaca daha önceden maruz kalıp kalmadığı bilinmeyen bazı hastalarda, anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. DURAPROX, aspirin triadı (Astımlılarda görülen analjezik intolerans veya asetilsalisilik asit intoleransına (ASAİ) "Aspirin triadı" denilmektedir.) olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli ve polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül

olabilen bronkospazm görülen astımlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. (Bkz. Bölüm 4.3. ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Önceden varolan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

### **Deri reaksiyonları:**

Oksaprozin de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekfoliyatif dermatit, Stevens- Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizi (TEN)de içeren ve bazıları ölümcül olan ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Bu ciddi olaylar herhangi bir uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda önceden bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk kez meydana geldiğinde DURAPROX kullanımı durdurulmalıdır.

### **Görme bozuklukları:**

DURAPROX ile yapılan klinik çalışmalarda diğer NSAİİ'lerle yaygın şekilde görülen klinik olarak anlamlı göz değişikliklerine rastlanmamış olsa da, görme bozukluğu gelişen hastalar göz muayenesi yaptırılmalıdır.

### **Hamilelik:**

Prostaglandin ve siklooksijenaz inhibitörleri ile olduğu gibi, DURAPROX'un gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılması önerilmez.

Doğurganlık sorunları olan veya doğurganlık testleri uygulanacak olan kadınlarda DURAPROX uygulaması kesilmelidir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde diğer NSAİİ'ler gibi oksaprozin de kesinlikle 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

## **Önlemler**

### **Genel:**

Oksaprozinin 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.

DURAPROX'un içeriğindeki oksaprozinin [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanabilirliğini azaltabilir.

Oksaprozin kullanımı, siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaçta da olduğu gibi, fertilitiyi bozabilir ve bu nedenle gebe kalmaya çalışan kadınlarda

önerilmemektedir. Gebe kalma güçlüğü olan ya da infertilite tetkikleri yapılan kadınlarda oksaprozinin kesilmesi düşünülmelidir.

### **Hepatik etkiler:**

Oksaprozin 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.

Bunun dışında, hepatik yetmezliğinin sağlıklı olgulara kıyasla oksaprozinin farmakokinetik parametreleri etkileyebileceği görülmemiştir.

Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vb.) görülürse DURAPROX ile tedavi durdurulmalı ve uygun tetkikler istenmelidir.

Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, karaciğer fonksiyon değerleri yükselebilir. Devam eden tedavi sırasında bu anormal değerler ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya düzelebilir. Klinik çalışmalarda hastaların %1'inden daha azında sGPT veya sGOT düzeylerinde klinik olarak anlamlı artışlar kaydedilmiştir (normal üst sınırın üç katı). DURAPROX tedavisi sırasında karaciğer bozukluğuna yönelik herhangi bir belirti veya semptom görülen veya anormal karaciğer test sonuçları sergileyen hastalar, daha şiddetli bir karaciğer reaksiyonu bulgusu için dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, DURAPROX uygulamasını takiben seyrek şekilde şiddetli karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir. Anormal karaciğer fonksiyon değerleri devam ederse, karaciğer bozukluğuna yönelik klinik belirti veya semptomlar veya karaciğer yetmezliğine yönelik sistemik belirti ve semptomlar gelişirse ya da eozinofili ve döküntü gibi sistemik işaretler gözlenirse DURAPROX tedavisine ara verilmelidir.

### **Hematolojik etkiler:**

Oksaprozin 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. Oksaprozin de dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobin, APTT (Aktivite Parsiyel Tromboplastin Zamanı) ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerine etkileri kantitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden dolayı istenmeyen etkilerin görülmesi muhtemel hastalar DURAPROX kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Spinal ve ya epidural anestezi şartlarında NSAİİ'ler ve heparin ile eşzamanlı tedavi spinal/epidural hematoma riskini artırır (Bkz Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Oksaprozina, trombosit agregasyonunu azaltır ve kanama süresini uzatır ve bu nedenle kanama eğiliminde artış olan hastalara uygulandığından dikkatli olunmalıdır.

Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, travma geçiren veya cerrahi planlanan hastalarda DURAPROX dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Asetilsalisilik asit ve diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, DURAPROX trombosit agregasyonunu inhibe edebilir ve kanama süresini uzatabilir. Günlük 1200 mg dozunda, DURAPROX, günlük 3900 mg asetilsalisilik asit ile benzer etkilere neden olmuştur. Eş zamanlı uygulama, bu parametrelerin hiçbirinde daha fazla değişikliğe neden olmamıştır.

### **Önceden var olan astım:**

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölüme sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyon bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara DURAPROX verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### **Laboratuvar testleri:**

DURAPROX ile uzun tedavi sırasında (3 aydan fazla), bir ihtiyat tedbiri olarak, karaciğer enzimlerinin, hematoloji (hemoglobin), renal fonksiyonların (kreatinin) düzenli olarak izlenmesi gerekir. Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun süreli 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 ya da karaciğer fonksiyon testleri anormal çıkarsa ya da kötüleşirse DURAPROX tedavisi durdurulmalıdır.

Çoğu NSAİİ ilaçlarda olduğu gibi, zaman zaman serum transaminaz aktivitesinde artış, serum bilirubin ya da diğer karaciğer fonksiyon parametrelerinde artışın yanı sıra, serum kreatinin ve kan üre azotu düzeylerinde artışlar ve diğer laboratuvar anormallikleri bildirilmiştir. Bu tip herhangi bir anormalliğin anlamlı olması ya da devam etmesi durumunda, oksaprozina uygulaması durdurulmalı ve uygun tetkikler istenmelidir.

### **Doz:**

İstenmeyen etkilerin en aza indirilmesi için, semptomların kontrolü için gereken en kısa süreyle, en düşük etkili dozun kullanılması önerilir (bkz bölüm 4.2 ve aşağıda gastrointestinal ve kardiyovasküler risklerle ilgili paragraflar).

### **Yaşlılarda kullanımı:**

Yaşlı hastalarda, NSAİİ'lerle, özellikle ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon dahil olmak üzere istenmeyen etkiler daha sık gözlenmektedir (bkz. bölüm 4.2).



**Potasyum uyarısı:**

DURAPROX her bir tablette 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum ihtiva eder; potasyuma bağılı herhangi bir yan etki beklenmez.

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

*Kortikosteroidler:* Artan ülserasyon ve gastrointestinal kanama riski (bkz. bölüm 4.4).

*Diüretikler, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II reseptör antagonistleri ve diğer antihipertansifler:* NSAİİ'ler idrar söktürücülerin (diüretik) ve diğer antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilir. Böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda (örn, sıvı kaybı olan hastalar veya böbrek fonksiyonu bozulan yaşılı hastalar), bir ADE inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve siklooksijenaz döngüsünü inhibe eden ajanların birlikte kullanılması, genelde geri dönüşümlü olan olası akut böbrek yetmezliği dahil böbrek fonksiyonunda daha fazla kötüleşmeye neden olabilir. Bu etkileşimler, DURAPROX ile birlikte ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri alan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, özellikle yaşılı hastalarda bu kombinasyon dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Eş zamanlı tedavinin başlatılmasından sonra hastalara yeterli sıvı verilmeli ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Dört haftalık klinik çalışmada DURAPROX, başlangıçta sistolik kan basıncında geçici bir artış gözlenmekle birlikte, beta bloker metoprololün antihipertansif etkisini anlamlı şekilde değiştirmemiştir.

Çeşitli NSAİİ'ler ve beta-adrenerjik ilaçlar arasında etkileşim bildirildiğinden, bu ilaçları veya diğer antihipertansif ilaçları alan hastalarda DURAPROX veya diğer NSAİİ tedavisine başlarken kan basıncı yakından izlenmelidir.

*Antiepileptikler veya antidiyabetikler:* Klinik çalışmalarda klinik olarak anlamlı etkileşimler bildirilmese de, antiepileptik veya oral antidiyabetik ilaçlarla DURAPROX alan hastalar, dozaj ayarlamalarının gerekli olup olmadığını belirlemek üzere dikkatli şekilde izlenmelidir.

*Antikoagülanlar:* NSAİİ'ler warfarin (bkz. bölüm 4.4) ve fenprokumon gibi antikoagülanların etkisini artırabilir; dolayısıyla, tüm NSAİİ'lerle olduğu gibi, antikoagülan tedavisi sırasında koagülasyon faktörlerinin düzenli olarak izlenmesi önerilir.

*Antiagreganlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI):* Artan gastrointestinal kanama riski (bkz. bölüm 4.4).

*Asetilsalisilik asit ve diğer NSAİİ'ler:* Her ikisi de klinik olarak etkili dozlarda olmak üzere DURAPROX ve asetilsalisilik asidin eş zamanlı uygulaması, DURAPROX'in proteine bağlanma oranını azaltarak ilacın yarı ömründe düşüş ve klerensinde artışa yol açabilir. DURAPROX'un asetilsalisilik asit veya diğer NSAİİ'lerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

*Lityum:* Bazı NSAİİ'lerin serum lityum düzeylerinde potansiyel anlamlı artışlara neden olduğu bilinmektedir. Lityum tuzları ve NSAİİ'leri birlikte kullanan hastalarda klinik semptomlar ve plazma lityum iyon düzeyleri mutlaka sıklıkla kontrol edilmelidir.

*Simetidin veya ranitidin:* Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalar simetidin veya ranitidin ile DURAPROX'in eş zamanlı kullanımının oksaprozin klirensinde hafif bir düşüşe neden olabileceğini göstermesine rağmen, bu etki klinik olarak anlamlı değildir.

*Alkol:* NSAİİ tedavisi sırasında alkol alınması, gastrointestinal kanama riskini artırır.

*Bitkisel ürünler:* Cat's claw (kedi pençesi), dong quai (Çin melekotu), evening primrose (akşam çiçeği) feverfew (gümüşdeğme), sarımsak, zencefil, ginkgo, red clover (kırmızı yonca), at kestanesi, yeşil çay, ginseng gibi birçok bitkisel ürün, antiplatelet etkilerinden dolayı oksaprozin ile etkileşerek kanama riskini artırabileceği için DURAPROX ile birlikte kullanılmamalıdır.

*Metotreksat:* Metotreksat uygulamasından sonraki 24 saat içinde oksaprozin verilmesi, metotreksat konsantrasyonlarını ve buna bağlı toksisiteyi artırabilir.

*Diğer ilaçlar:*

DURAPROX ve antasidlerin, parasetamol ve konjuge östrojenlerin eş zamanlı uygulaması sırasında kinetik parametrelerde değişiklik gözlenmemiştir.

DURAPROX, idrarda 17-ketojenik steroid, 5-hidroksiindolasetik asit ve benzodiyazepin saptama testleri ile etkileşime neden olabilir.

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

Özel popülasyonlar üzerinde etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyon üzerinde etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

**Gebelik Kategorisi: X**

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

DURAPROX gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebelik ve/veya embriyofetal gelişim üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, gebeliğin ilk dönemlerinde bir prostaglandin sentez inhibitörünün kullanımından sonra düşük, kardiyak malformasyon ve gastroşizis riskinde bir artış yaşandığını düşündürmektedir. Kardiyovasküler malformasyon için mutlak risk <1'den yaklaşık %1.5'e çıkmıştır. Bu riskin tedavinin dozu ve süresi ile arttığı düşünülmektedir. Hayvanlarda prostaglandin sentez inhibitörlerinin uygulanması, pre-implantasyon ve post-implantasyon kanama ve embriyofetal mortalitede artışa neden olmuştur.

Ayrıca, organogenez döneminde prostaglandin sentez inhibitörleri uygulanan hayvanlarda

kardiyovasküler nitelikte olanlar dahil olmak üzere, çeşitli malformasyonların oranında bir artış bildirilmiştir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde tüm prostaglandin sentez inhibitörleri aşağıdaki etkilere neden olabilir.

Fetüste:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon ile).
- Oligohidroamniyoz ile ilerleyerek böbrek yetmezliğine dönüşebilecek böbrek bozukluğu

Anne ve yeni doğanda, gebelik sonunda:

- Olası kanama süresinde uzama, çok düşük dozlarda bile meydana gelebilen antiagregan etkisi
- Rahim kasılmalarının inhibisyonu ile geciken veya uzun süren doğum.

### **Laktasyon dönemi**

NSAİ'lerin çoğunun anne sütüne bir miktar geçtiği gösterildiğinden, DURAPROX emziren annelere uygulanmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Doğurganlık sorunları olan veya doğurganlık testleri uygulanacak olan kadınlarda DURAPROX uygulaması kesilmelidir.

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

DURAPROX ile tedavi sırasında baş dönmesi, uyuşukluk veya sersemlik hissi yaşayan ve uyanıklık gerektiren işler yapan hastalar ilacı alırken dikkatli olmalıdır.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

Advers etki verileri çok dozlu, kontrollü oksaprozin alan hastalardan, klinik açık-etiketli çalışmalardan (open-label) ve dünya çapındaki pazarlama deneyimlerinden elde edilmiştir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Kan ve lenf sistem hastalıkları**

Seyrek: Anemi, trombositopeni, lökopeni, eozinofili, agranülositoz, pansitopeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Hipersensitivite, anafilaksi, alerjik reaksiyonlar, serum hastalığı

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek: Depresyon, konfüzyon, anksiyete, uyku bozukluğu

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Seyrek: Senkop, somnolans, sedasyon

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Bulanık görme, konjonktivit, göz ağrısı, göz içi basınç artışı

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Seyrek: Kulak çınlaması, duymada azalma

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Angina pektoris, aritmi, palpasyon

### **Vasküler hastalıklar**

Seyrek: Hemoraji, yüzde kabarma

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek: Öksürük, dispne, bronkospazm

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, flatulans, abdominal ağrı, abdominal distres, dispepsi, peptik ülser, gastrointestinal kanama, pankreatit, rektal kanama, tat alma değişikliği, stomatit, hemoroidal kanama

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Karaciğer hasarı, hepatit

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek: Ekimoz, diyaferez, döküntü, prurit, ürtiker, fotosensitivite, psödoporfiri, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendromu)

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Artralji, sırt ağrısı

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Seyrek: Dizüri, poliüri, akut böbrek yetmezliği, akut interstisiyel nefrit, nefrotik sendrom, hematüri, böbrek yetmezliği

### **Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar**

Seyrek: Menstrüel düzensizlikler

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Seyrek: Titreme, ödem, kırıklık, ateş, zafiyet

### **Araştırmalar**

Seyrek: Karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri, anormal kan basıncı, kilo kaybı, kilo artışı, kanda üre artışı, kanda kreatinin artışı

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

Klinik denemeler ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavilerde) arteriyel trombotik olgu riskindeki bir artışla (örneğin miyokart infarktüsü veya inme) ilişkilendirilebileceğini öne sürmektedir (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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı durumunda hastalar bir hastaneye başvurmalı ve kusma veya mide yıkanarak mide muhtevası boşaltılmalıdır.

Hastalar yakın gözlem altında tutulmalı ve gerekli olan süre boyunca semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Birçok vakada, propiyonik asit grubuna dahil NSAİİ'lerle doz aşımı bulantı, kusma, hazımsızlık ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlara neden olabilir. Uyuşukluk ve sersemlik görülebilir.

NSAİİ'lerle doz aşımını takiben daha şiddetli intoksikasyon vakaları hipotansiyon, solunum depresyonu, hipotermi, akut böbrek yetmezliği veya komaya neden olabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Anti-enflamatuvar/antiromatik, non-steroidal ilaç– Propiyonik asit türevleri.

ATC kodu: M01AE12

DURAPROX (oksaprozin) analjezik ve antipiretik özellikleri olan uzun etkili bir non-steroidal antienflamatuvar ilaçtır (NSAİİ).

Kimyasal adı 4,5-difenil -2-oksazol propiyonik asittir.

Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, oksaprozinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, ilacın prostaglandin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir.

### **5.2 Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

##### Emilim:

Oral uygulamayı takiben, oksaprozin tepe plazma konsantrasyonlarına 2-4 saat içerisinde erişilir.

### Dağılım:

Terapötik dozlarda, oksaprozin başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır.

### Biyotransformasyon:

Oksaprozin için ikili bir metabolik yolak tanımlanmıştır. İlacın yaklaşık %60'ı *hidrksioksaprozin I* veya II'ye oksitlenmekte ve yaklaşık %30'u glukuronid konjugasyonu ile oksaprozin açıl glukuronide dönüşmektedir. Bu etkisiz metabolitler feçes (1/3) ve idrarla (2/3) vücuttan atılır. Kolesistektomi uygulanan hastalarda 5 günde ilacın %5'i safra yoluyla atılmaktadır. Oksaprozin kendi metabolizmasını indüklemeyiz.

### Eliminasyon:

Tekrarlı uygulamayı takiben insanlarda yarı ömrü yaklaşık 50 saattir. Altı aya kadar tekrarlı dozlar uygulanan (1200 mg) hastalarda veya sağlıklı deneklerde birikim gözlenmemiştir.

### Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Total oksaprozin plazma konsantrasyonları doz ile doğrusal ilişkili değildir, fakat bağlanmamış (serbest) oksaprozin plazma konsantrasyonları doğrusal ilişkilidir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek yetmezliği:

Uzun süre diürez yaşamış sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda, DURAPROX glomeruler filtrasyon hızında (GFR) akut azalmaya ve sodyum atılımı üzerinde genel bir etkiye neden olmamıştır. DURAPROX, serum kreatinin düzeyleri, potasyum ve kan üre nitrojeni üzerinde uzun süreli etkiye neden olmamıştır.

Oksaprozinin tekli 600 mg oral dozunu takiben, orta düzeyde böbrek yetmezliği bulunan azotemik hastalarda (glomeruler filtrasyon hızı <30 - 40 ml/dak veya hemodiyalize giren) dağılım hacminde sağlıklı gönüllülere benzer şekilde bir artış gözlenmiş olup, bu artışın azalan plazma proteinlerine bağlanma oranından kaynaklandığı düşünülmektedir. Böbrek yetmezliği olan veya diyalize giren hastalarda serbest oksaprozin fraksiyonu, iki ya da üç kat yüksek olup klirens değeri, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalardaki klirensin sırasıyla 1/3 ve 1/2'si oranındaydı.

## **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

NSAİİ'lerin beklenen farmakolojik etkileri ile uyumlu olarak, toksisite çalışmalarının çoğunda uzun dönem tedavi ve yüksek dozlarda gastrointestinal kanal ve böbrekte değişiklikler gözlenmiştir.

Karsinojenite çalışmalarında, 2 yıl boyunca oxaprozin uygulaması erkek CD (Cesarean-derived) farelerde (ancak dişi CD-fare ve sıçanlarında değil) karaciğer neoplazmasında alevlenmeler (hepatik adenomlar ve karsinomalar) ile karakterizedir. İnsanlarda bu türe spesifik bulguların anlamlılığı bilinmemektedir.

Oxaprozin mutajenik potansiyel göstermez. Fare fibroblastlarında hücre transformasyon testi, insan lenfositlerinde kromozomal sapma testi, fare kemik iliğinde mikronukleus testi, Chinese hamster over (CHO) hücrelerinde DNA onarım testi, CHO hücrelerinde ve mayalarda mutasyon testi ve Ames testinden sonuçların hepsi genetik toksisite veya hücre- çevrilme yeteneği üzerinde bulgular

göstermemiştir.

Oksaprozin uygulaması 200 mg/ kg/ gün (1180 mg/m<sup>2</sup>) oral dozlarına kadar erkek ve dişi sıçanlarda fertiliteye zarar vermemiştir (normal genel insan 17 mg/kg/gün (629 mg/m<sup>2</sup>)' dir. Fakat, 6 ay boyunca 37.5- 150 mg/kg/gün (750- 3000 mg/m<sup>2</sup>) veya 42 gün boyunca 37 mg/ kg/ gün dozları ile tedavi gören beagle köpeklerinde testiküler dejenerasyon gözlenmiştir. Diğer türlerde bu bulgu doğrulanmamıştır. Bu bulgunun klinik olarak anlamlılığı bilinmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz  
Mısır nişastası  
Metil selüloz  
Polakrilin potasyum  
Hipromelloz  
Titanyum dioksit  
Makrogol 1500  
Magnezyum stearat

### **6.2 Geçimsizlikler**

Herhangi bir geçimsizliği bildirilmemiştir.

### **6.3 Raf ömrü**

60 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız.

*DURAPROX'u çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.*

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

Her biri 600 mg Oksaprozin içeren 30 ve 20 tabletlik PVC/alüminyum folyo blister ambalajlarda

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi  
Anel İş Merkezi, Site Yolu Sok. No.5 Kat 12  
Ümraniye – İstanbul  
Tel: 0216-6337800  
Faks: 0216-6337878

## **8. RUHSAT NUMARASI**

130/50

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

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2010  
Ruhsat yenileme tarihi: 04.04.2013

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**