

1”

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COUMADİN® 5 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Varfarin sodyum..... 5 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (Sprey Dried)..... 205.50 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Bir yüzünde ‘5’ yazılı, her iki yüzü çentikli beyaz renkli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Venöz trombozun profilaksi ve tedavisinde,
- Embolik olaylarla seyreden atriyum fibrilasyonlarında,
- Pulmoner embolinin profilaksi ve tedavisinde
- Koroner tıkanıklığın yardımcı tedavisinde

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Antikoagülan tedavinin amacı, koagülasyon mekanizmasına engel olmak ve böylelikle tromboz oluşumunu ya da yaygınlaşmasını önlemektir.

Tedavi sırasında hastada spontan kanamalara yol açmayacak doz sınırları içinde kalmak gerekir.

Tedavinin Başlatılması:

İlk doz olarak günde 10-15 mg COUMADİN verilir. Protrombin zamanı cevabına göre bu doz (genellikle 2-3 gün sonra) yeniden düzenlenir. Tedavinin başlatılması sırasında yükleme dozu uygulamamanın nedeni, Faktör II, IX ve X'daki azalmanın yükleme dozuyla hızlandırılmamasındandır.

Başlangıç dozunun yüksek olmasından kaçınmakla, protrombin zamanındaki ani artışlar önlenmiş olur.

İdame Dozu:

Hedef PT/INR değerine ulaşmak için gerekli olan idame dozunu etkileyen faktörler şunlardır:

- Yaş, ırk, vücut ağırlığı, cinsiyet
- Eş zamanlı olarak kullanılan ilaçlar ve beraber bulunan başka hastalıklar gibi klinik faktörler,
- Genetik faktörler (CYP2C9 ve VKORC1 genotipleri).

Hastaların çoğunda günde 2-10 mg'lık idame dozları yeterlidir. Asıl idame dozu ayarlaması protrombin zamanı ya da diğer uygun koagülasyon testlerine bağlıdır. Kontrol testleri düzenli aralıklarla yapılmalıdır ve idame dozu buradan çıkan sonuçlara göre düzenlenir. İdame dozu bir kez tayin edildikten sonra, nadiren değiştirmeye gerek olur. Yaşlılarda ve/veya zayıf düşmüş hastalarda ve COUMADİN'e karşı beklenenden yüksek bir PT/INR yanıtı sergileme potansiyeline sahip hastalarda daha düşük idame dozları kullanılması önerilmektedir.

Acil durumlarda, heparin ve varfarin birlikte kullanılabilir. Heparinle birlikte uygulanan tedavi kontrol testlerinin sonucunu etkiler ve ilk test yapıldığı kadar en az 6 saat devam edilmemelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

COUMADİN'in uygulanması ve dozajı, hastanın ilaca olan duyarlılığına göre değişir. Kanda protrombin zamanının tayini bu duyarlılığın en iyi göstergesidir. Kandaki protrombin zamanı, K vitaminine bağımlı Faktör VII ve Faktör II'nin azalmasını yansıtır. Kumarin türü antikoagülanlar hem bu faktörleri, hem de Faktör IX'u etkilerler.

COUMADİN tedavisine başlandıktan sonra protrombin zamanı (PT) terapötik sınırlar içinde stabilize oluncaya kadar her gün kanda protrombin zamanı tayin edilmelidir. Protrombin zamanı terapötik sınırlar içinde stabilize olduktan sonra, PT tayinleri 1-4 haftalık aralıklarla yapılabilir. Terapötik antikoagülasyonu sağlayan protrombin zamanları, normal protrombin zamanının 1.5-2.5 katıdır. Örneğin, kontrol protrombin zamanı 12 saniye ise, 18-30 saniye arasında bulunan protrombin zamanları terapötik antikoagülasyon sınırlarıdır.

Tedavi süresi:

Genel olarak tromboz ve emboli tehlikesi ortadan kalkıncaya kadar tedaviye devam edilir.

Uygulama şekli:

Tabletler ağızdan alınır. Tabletlerin günün aynı saatlerinde alınmasına özen gösterilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Ağır ve orta şiddetteki karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Kontrollü, randomize klinik çalışmalarda 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda güvenlik ve etkinliği kanıtlanmamış olmasına karşın; COUMADİN'in pediyatrik hastalarda kullanımı tromboembolik olayların tedavisinde ve önleminde iyi bir şekilde belgelenmiştir. Pediyatrik hastalarda terapötik PT/INR aralıklarının sağlanması ve sürdürülmesinin zorlaştığı rapor edilmiştir. Varfarin gereksiniminin değişmesi ihtimali nedeniyle, daha sık PT/INR takibi yapılması tavsiye edilmektedir.

Geriyatrik popülasyon:

60 yaş ve üzeri hastalarda varfarinin antikoagülan etkilerine tahmin edilen PT/INR cevabının sanılandan daha fazla olduğu görülmüştür. Yaşlı hastalar için COUMADİN'in daha düşük başlangıç ve idame dozları tavsiye edilmektedir. Kontrol altında olmayan bunama bozukluğu bulunan hastalarda COUMADİN kontrendikedir. Yaşlı hastalara her şart altında ya da ilave kanama riskinin bulunduğu fiziksel durumlar söz konusu olduğunda, varfarin sodyum uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Yaşlı hastalarda COUMADİN'in başlangıç ve idame dozunun daha düşük olması tavsiye edilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Antikoagülasyon kanama riskinin muhtemel klinik yarardan fazla olduğu durumlarda kontrendikedir.

Örneğin;

- Gebelik
- Hemorajik eğilimler ya da kan diskrazileri
- Yakın zamanda yapılan (1) santral sinir sistemi ameliyatı (2) göz ameliyatı ya da (3) geniş yüzeylerin açılmasını gerektiren travma cerrahisi
- (1) gastrointestinal, ürogenital ya da solunum sisteminde aktif ülserasyonla ilişkili kanama eğilimi ya da aşikar kanamalar; (2) serebrovasküler kanama; (3) serebral anevrizma, aort diseksiyonu; (4) perikardit ve perikardiyal efüzyonlar; (5) bakteriyel endokardit gibi durumlarla ilişkili kanamalar ve bunlara bağlı kanama eğilimleri
- Düşük tehdidi, eklampsi ve preeklampsi
- Yetersiz laboratuvar olanakları
- Denetim altında olmayan bunama bozukluğu, alkolizm ve psikoza olan hastalar veya kooperasyon eksikliği olan hastalar
- Kontrolsüz kanama potansiyeli taşıyan lomber ponksiyon ve diğer diagnostik veya terapötik prosedürler
- Majör bölgesel, lomber blok anestezi uygulaması
- Malign hipertansiyon
- Varfarin veya bu ilacın diğer bileşenlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: KANAMA RİSKİ

Varfarin sodyum majör ve fatal kanamaya neden olabilir. Kanama ihtimali tedavinin başlangıç döneminde ve yüksek bir doz uygulandığında (bu durumda daha yüksek bir INR değeri ortaya çıkar) daha yüksektir. Kanama açısından risk faktörleri şunlardır: yüksek yoğunlukta antikoagülasyon (INR >4.0), yaş ≥65, INR değerlerinin yüksek değişkenlik göstermesi, gastrointestinal kanama öyküsü, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, ciddi kalp hastalığı, anemi, malignite, travma, böbrek yetmezliği, birlikte kullanılan ilaçlar. Tedavi uygulanan tüm hastalarda düzenli INR takibi gerçekleştirilmelidir. Kanama riski yüksek olanlarda daha sık INR takibi yapılması, istenen INR değerine göre dikkatli doz ayarlaması ve daha kısa süreli tedavi uygulanması yararlı olabilir. Hastalara kanama riskini minimize edecek önlemleri almaları, kanama belirtileri ya da bulgularını gözlemlemeleri durumunda derhal doktora başvurmaları söylenmelidir.

Varfarin sodyum ile yapılan antikoagülan tedaviyle ilişkili en ciddi risk her hangi bir doku veya organda kanama meydana gelmesi ve daha düşük sıklıkta (< % 0.1) deride veya diğer dokularda nekroz ve/veya gangren oluşmasıdır. Kanama ve nekrozun bazı olgularda ölümle veya kalıcı sakatlık ile sonuçlandığı rapor edilmiştir. Nekroz lokal tromboz ile ilişkili görünmektedir ve genellikle antikoagülan tedavinin başlatıldığı ilk birkaç gün içinde ortaya çıkmaktadır. Ağır vakalarda etkilenen dokunun, uzvun, memenin veya penisin debridmanı veya amputasyonu yoluyla tedavi edildiği bildirilmiştir. Nekrozun altta yatan bir hastalık nedeniyle mi geliştiğinin tespiti için, dikkatli teşhis konması gereklidir. Gelişen nekrozun nedeni olan varfarin tedavisinden şüphe edilirse, varfarin tedavisi sonlandırılmalıdır ve antikoagülasyon için heparin tedavisi düşünülmelidir. Tedavi edilmeyen vakalarda tromboz

ve embolizasyon riskine karşı, antikoagülan tedavinin taşıdığı riskler tartılarak değerlendirme yapılmalıdır.

COUMADİN, hemoraji, nekroz ve/veya gangren gibi ilave risklerin bulunduğu durumlarda özellikle dikkatli kullanılmalıdır.

COUMADİN terapötik indeksi dar olan bir ilaçtır, diğer ilaçlar ve diyetdeki K vitamini gibi faktörlerden etkilenebilir. COUMADİN dozunun periyodik olarak, protrombin zamanı (PT) / İnternasyonal Normalleştirilmiş Oran (INR) testleri yapılarak kontrol edilmesi gerekir. Tam kanda pıhtılaşma ve kanama zamanı ölçümleri tedavinin kontrolü açısından etkisiz ölçütlerdir. Heparin tek-evreli PT'yi uzatır. Bu nedenle heparin ve COUMADİN'in birlikte verildiği durumlarda, son intravenöz heparin dozundan 5 saat sonra ve subkutan son heparin dozundan 24 saat sonra protrombin zamanı tayin edilmelidir.

COUMADİN ile yapılan antikoagülan tedavi ateromatöz plak embolisi açığa çıkmasını artırabilir ve bu yolla sistemik kolesterol mikroembolizasyonundan kaynaklanan "ayak parmaklarında morarma" (purple toe syndrome) gibi komplikasyonların riskini yükseltebilir. Böyle bir fenomen gözleendiğinde COUMADİN tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir.

Sistemik ateroemboli ve kolesterol mikroemboli durumları kendini çok çeşitli belirti ve bulgularla gösterebilir; bunlar arasında "ayak parmaklarında morarma" (purple toe syndrome), livedo retikularis (kol ve bacak cildinde görülen ve periferik venlerdeki dolgunluk nedeniyle şekillenen morumsu mavi renkteki ağ benzeri beneklenmelerle karakterize vasküler özellik) deride kurdeşen benzeri kabartı ve döküntüler, gangren, bacakta ayakta veya ayak parmaklarında beklenmedik ve şiddetli ağrı, ayak ülserleri, miyalji, peniste gangren, karın ağrısı, yan ağrısı veya sırt ağrısı, hematüri, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, serebral iskemi, omurilik enfarktüsü, pankreatit, poliarteriti taklit eden semptomlar veya embolinin neden olduğu tıkanmaya bağlı vasküler hasarın yol açtığı diğer sekeller bulunur. En yaygın tutulan viseral organlar böbreklerdir, bunu pankreas, dalak ve karaciğer izler. Bazı olguların nekroz veya ölüme kadar gittiği görülmüştür.

Ayak parmaklarında morarma (purple toe syndrome); Varfarin veya benzeri bileşiklerle tedavi başlatıldıktan sonra genellikle 3 ile 10 hafta arasındaki dönemde veya daha sonrasında meydana gelen ayak parmaklarında koyu, morumsu renkte beneklenme ile karakterize olan bir oral antikoagülan komplikasyonudur. Bu sendromun majör belirtileri, ayak tabanı yüzeyindeki ve parmakların kenarlarındaki mor rengin orta şiddette basınç uygulandığında ve bacakların yukarıya kaldırılması durumunda solmasıdır. Ayak parmakları ağrılı ve hassastır. Zaman geçtikçe renk solar. Bu sendromun geri dönüşümlü olduğu rapor edildiyse de, bazı vakalarda etkilenmiş bölgenin debridmanının gerektiği veya amputasyona neden olabilecek gangren veya nekroz oluştuğu bildirilmiştir.

Derin ven trombozu ve heparine bağlı trombositopenisi olan hastalarda COUMADİN kullanırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda heparin tedavisi kesildiğinde ve varfarin tedavisi başlandığında veya sürdürüldüğünde, venöz ekstremitte iskemisi, nekroz ve gangren görülmüştür. Bazı hastalarda etkilenmiş bölgenin amputasyonundan doğan sekel ve/veya ölüm gözlenmiştir.

Aşağıdaki durumlarda, antikoagülan tedavi riski, tedavisiz bırakılmış tromboz ya da emboli riskinden daha fazla olabilir. Bu nedenle antikoagülan uygulanması dikkatle yapılacak klinik değerlendirmeye bağlıdır.

Laktasyon: Bu konuda yayımlanmış sınırlı bilgi olmasına karşın, varfarinle tedavi edilmiş annenin sütünde varfarin tespit edilmemiştir. Yayımlanmış aynı sınırlı veriler ışığında, varfarin tedavisi almış annelerin emzirdiği bebeklerin bazılarında protrombin zamanının uzadığı rapor edilmiştir; ancak bu annelerindeki uzama seviyesinde olmamıştır.

Emzirme kararı ancak mevcut alternatif tedavilerin dikkatle değerlendirilmesinden sonra alınmalıdır. Emziren ve varfarin ile antikoagülasyon yapılan kadınların çok dikkatle takip edilmesi ve önerilen PT/INR değerlerinin aşılmasına çalışılması gerekir. Varfarin alan kadınlara emzirmeleri tavsiye edilmeden önce, bebeklerde koagülasyon testlerinin yapılması ve K vitamini durumunun değerlendirilmesi gibi tedbirler alınmalıdır.

COUMADİN ayrıca aşağıdaki durumlarda da dikkatli kullanılmalıdır:

- Orta veya ağır şiddetteki karaciğer veya böbrek yetersizliği
- Enfeksiyon hastalıkları ve bağırsaktaki bakteri florasının bozulduğu durumlar: Sprue hastalığı, antibiyotik tedavisi
- İç kanamaya neden olabilecek travma
- Geniş bir alanda açık yaraya neden alan durumlar: ameliyat, travma
- Ağır ve orta şiddette hipertansiyon
- Kalıcı kateter konması (örneğin mesaneye)
- Diğer durumlar: Polistemia vera, vaskülit ve ağır diyabet

Varlığı bilinen ya da varlığından şüphelenilen protein C aracılı antikoagülan yanıtı yetersizliği: Protein C’de ya da kofaktörü protein S’de söz konusu olan kalıtsal ya da edinilmiş eksiklikler, varfarin uygulamasının ardından doku nekrozu meydana gelmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu durumların bulunduğu bütün hastalarda nekroz gelişmemektedir ve bu tür bozuklukları olmayan hastalarda da doku nekrozu meydana gelmektedir. Venöz tromboembolik bozukluk bulunan pek çok hastada aktive edilmiş protein C’ye karşı kalıtsal direnç olduğu tarif edilmiştir, ancak bu durum henüz doku nekrozu açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir. Gerek tekrarlayıcı (rekürren) tromboz gerek advers etkiler açısından bu durumlarla ilişkili risklerin değerlendirilmesi güçtür, çünkü herkes için aynı sonuç görülmemektedir.

Test yapılması ve tedavi hususunda verilecek kararların tek tek vaka bazında alınması gerekir. COUMADİN tedavisinin başlatılması sırasında 5 ile 7 gün süreyle eş zamanlı olarak heparin kullanılmasının doku nekrozu insidansını minimize edebileceği rapor edilmiştir. Varfarinin nekroz gelişmesinin nedeni olduğundan şüpheleniliyorsa, varfarin tedavisi kesilmelidir ve antikoagülasyon için heparin tedavisi uygulanması düşünülmelidir.

Periyodik olarak PT/INR değerlendirmesi yapılması esastır. Diyetteki değişiklikler, alınan ilaçlar ve bitkisel ilaçlar, CYP2C9 ve VKORC1 enzimlerindeki genetik varyasyonlar gibi çok sayıdaki faktör tek başına veya kombine halde, hastanın varfarine verdiği yanıtı etkileyebilir. Hastada kanama açısından risk faktörlerinin ve CYP2C9 ile VKORC1’deki belirli genetik varyasyonların tespit edilmesi daha sık INR takibi yapılması ve daha düşük varfarin dozu kullanılması ihtiyacını artırabilir. Bu nedenle, hekimler tarafından varfarin tedavisi öncesi kişide CYP2C9 ve VKORC1 genleri bakımından genotipleme yapılması tavsiye edilir. Tedavi buna göre ve PT/INR sonuçlarına göre kişiselleştirilmelidir. Tedavi sırasında belirli aralıklarla kanda protrombin zamanı tayin edilmelidir. Seyahat, diyetle değişiklik, çevrede değişiklik, bedensel durumda değişiklik, ilaç kullanımı gibi etkenler hastanın antikoagülanlara verdiği yanıtı değiştirebilir. Bu nedenle, hasta, hastaneden taburcu edildikten sonra ve her yeni ilaç kullanımında protrombin zamanı tayinleriyle antikoagülan tedavinin gidişi saptanmalıdır.

- Aşağıdaki endojen faktörler -tek başına veya kombine olarak- PT/INR yanıtının artmasına neden olabilirler:
Kan diskrazileri, kanser, kollajen damar hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, diyare, ateş, karaciğer bozuklukları (enfeksiyöz hepatit, sarılık), hipertiroidizm, yetersiz beslenme, K vitamini eksikliği, steatore (dışkıyla atılan yağlı maddelerin aşırı derecede fazla olması).
- Aşağıdaki endojen faktörler -tek başına veya kombine olarak- PT/INR yanıtının azalmasına neden olabilirler:
Ödem, kumarin tedavisine karşı kalıtsal direnç, hiperlipemi, hipotiroidizm, nefrotik sendrom.

COUMADİN Kullanan Hastalarda Diş Müdahaleleri ve Ameliyatlar:

Hastayı tedavi etmekte olan hekim ile diş hekimi ve cerrah arasındaki yakın işbirliği esastır. Müdahale sırasında antikoagülan tedavinin bırakılması tromboembolizm tehlikesini artırabilir. Antikoagülan tedaviye tam dozda devam edilmesi halinde ise ameliyat bölgesinde kanamalar olabilir. Eğer daha önce ve ameliyat sırasında ya da ameliyattan hemen sonra antikoagülan tedavisi yapılması gerekiyorsa, COUMADİN dozunun, kontrol düzeyinin 1.5-2.5 katı fazlasında olabilecek bir protrombin zamanına göre ayarlanması gerekir. Ameliyat bölgesinde gerektiğinde lokal hemostazı sağlayacak, absorbe olabilen, hemostatik preparatlar ve sütürler kullanılmalıdır.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat: Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaçlar farmakodinamik ya da farmakokinetik mekanizmalar yoluyla COUMADİN ile etkileşime girebilir. COUMADİN ile söz konusu olan ilaç etkileşimlerinin farmakodinamik mekanizmaları sinerji (hemostazda zayıflama, pıhtılaşma faktörü sentezinde azalma), kompetitif antagonizma (K vitamini) ve K vitamini metabolizmasının fizyolojik kontrol döngüsünde değişikliktir (kalıtsal direnç). COUMADİN ile söz konusu olan ilaç etkileşimlerinin farmakokinetik mekanizmaları esas olarak enzim indüksiyonu, enzim inhibisyonu ve plazma proteinine bağlanmada azalmadır. Bazı ilaçların birden fazla mekanizmayla etkileşime girebileceğini belirtmek gerekir.

Streptokinaz ve alteplaz gibi fibrinolitik ilaçlar, varfarin alan hastalarda kontrendikedir.

Eğer mümkünse kullanımından kaçınılması gereken ilaçlar

Aşağıdaki ilaçların kullanımından kaçınılmalı veya klinik ve laboratuvar gözetimi artırılarak dikkatle uygulanmalıdır.

- Klopidoğrel
- NSAİİ'ler (aspirin ve cox-2 spesifik NSAİİ'ler de dahil)
- Sülfonpirazon
- Bivalirudin, dabigatran gibi trombin inhibitörleri
- Dipiridamol

- Fraksiyone olmayan heparinler ve heparin türevleri, düşük molekül ağırlıklı heparinler
- Fondaparinaks, rivaroksaban,
- Eptifibatid, tirofiban ve absiksımab gibi glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri
- Prostatiklin
- SSRI (Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri) ve SNRI (noradrenerjik serotonerjik re-uptake inhibitörleri) antidepresanları
- Hemostaz, pıhtılaşma ve trombosit etkisini engelleyen diğer ilaçlar

Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (aspirin dahil):

Antikoagülasyon dozajında hiçbir değişiklik yapılması gerekmediğinden emin olunması açısından, COUMADİN (ya da varfarin) aspirinin de aralarında bulunduğu nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ'ler) eşzamanlı şekilde uygulanacak olduğunda dikkat gösterilmelidir. Aspirinin de aralarında bulunduğu NSAİİ'ler, PT/INR'yi etkileyebilecek spesifik ilaç etkileşimlerinin yanı sıra, trombosit agregasyonunu inhibe edebilir ve gastrointestinal kanamaya, peptik ülserasyona ve/veya perforasyona yol açabilir.

COUMADİN ve heparinin birlikte kullanımı:

COUMADİN'in ilk dozu ile etkili bir protrombin uzaması arasında belirli bir zaman geçmesi gerektiğinde, acil durumlarda COUMADİN ile birlikte sodyum heparin uygulamasıyla tedaviye başlanabilir. Heparin, protrombin zamanının uzamasına yol açtığından, protrombin zamanı tayinlerinin müteakip heparin dozundan hemen önce (intravenöz heparin uygulanmasından en az 5 saat, İV yolla uygulanan sürekli heparin infüzyonunun kesilmesinden 4 saat sonra, subkutan heparin uygulanmasından en az 24 saat sonra) yapılmalıdır.

Kumarinler, aşağıdaki ilaçların etkisini değiştirebilirler:

- Hipoglisemik ilaçlar (klorpropamid, tolbutamid)
- antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital)

Bu ilaçlar, metabolizmaların değişmesi ya da vücuttan atılımlarının gecikmesi nedeniyle vücutta birikebilirler.

Geniş spektrumlu antibiyotikler, K vitamini üreten bağırsak florasını küçülterek varfarinin etkisini artırabilir. Benzer olarak orlistat, K vitamininin absorpsiyonunu azaltabilir. Kolestiramin ve sukralfat varfarinin absorpsiyonunu potansiyel olarak düşürebilir.

COUMADİN ile birlikte glukozamin kullanan hastalarda INR değeri artabilir, kanama riski açısından INR'nin yakın takibi gerekir.

Bitkisel ilaçlar:

Bitkisel ilaçlarla beraber kullanımında dikkatli olunmalıdır. İlaç etkileşimi rapor edilmiş spesifik bitkisel ilaçlar:

- Ginkgo biloba, ginseng, bromelainler, sarımsak, danshen (Salvia miltiorrhiza kökü), dong quai (Angelica sinensis-Çin melekotu) ve kıvılcık benzeri bir meyve (cranberry) ile beraber kullanımında COUMADİN'in etkisinin arttığı gözlenmiştir.
- Koenzim Q-10 ve St. John's wort (Sarı kantaron otu) kullanımı ile genellikle COUMADİN'in etkisinin azaldığı gözlenmiştir.

Sarımsak ve ginkgo biloba gibi bitkisel ürünler antikoagulan, antiplatelet ve/veya fibrinolitik etkilere de sahip olduğundan tek başına alındıklarında bile kanama olaylarına neden olabilirler.

Sınırlı bulgular greyfurt suyunun, varfarin alan bazı hastaların INR yanıtlarını tutarlı olarak yükseltebileceğini gösterir.

Ciğer, brokoli, brüksel lahanası ve yeşil yapraklı sebzeler gibi bazı yiyecekler çok miktarda K vitamini içerdiklerinden dolayı PT/INR yanıtında azalmaya neden olabilirler.

PT/INR yanıtında artış meydana gelmesinden sorumlu olabilecek ilaçlar:

Asetaminofen, allopurinol, aminosalisilik asit, amiodaron HCl, argatroban, aspirin, atenolol, atorvastatin*, azitromisin, bivalirudin, kapesitabin, sefamandol, sefazolin, sefoperazon, sefotetan, sefoksitin, seftriakson, selekoksib, serivastatin, kenodiol, kloramfenikol, kloral hidrat*, klorpropamid, kolestiramin*, simetidid, siprofloksasin, sisaprid, klaritromisin, klofibrat, COUMADİN aşırı dozu, siklofosamid*, danazol, dekstran, dekstrotiroksin, diazoksit, diklofenak, dikumarol, diflunisal, disulfiram, doksisisiklin, eritromisin, erlotinib, esomeprazol, etakrinik asit, ezetimibe, fenofibrat, fenoprofen, flukonazol, fluorourasil, fluoksetin, flutamid, fluvastatin, fluvoksamin, gefitinib, gemfibrozil, glukagon, halotan, heparin, ibuprofen, ifosfamid, indometazin, grip virüsü aşısı, itrakonazol, ketokonazol, ketoprofen, ketorolak, lansoprazol, lepirudin, levamisol, levofloksasin, levotiroksin, liotironin, lovastatin, mefenamik asit, metimazol*, metildopa, metilfenidat, metilsalisilat merhemi (topikal), metronidazol, mikonazol (intravajinal, oral, sistemik), morisizin hidroklorür*, nalidiksik asit, naproksen, neomisin, norfloksasin, ofloksasin, olsalazin, omeprazol, oksandrolon, oksaprozin, oksimetolon, pantoprazol, paroksetin, penisilin G, intravenöz pentoksifilin, fenilbutazon, fenitoin*, parasetamol (uzatılmış düzenli tedavi), piperasilin, piroksikam, pravastatin*, prednizon*, propafenon, propoksifen, propranolol, propiltiourasil*, kinidin, kinin, rabeprazol, ranitidin*, rofekoksib, sertralin, simvastatin, stanozolol, streptokinaz, sülfametizol, sülfametoksazol, sülfipirazon, sülfisoksazol, sulindak, tamoksifen, tetrasiklin, tiroid hormonu, tikarsilin, tiklopidin, doku plazminojen aktivatörü (t-PA), tolbutamid, tramadol, trimetoprim/sülfametoksazol, ürokinaz, valdekoksib, valproat, E vitamini, zafirlukast, zileuton.

*PT/INR yanıtlarında artışlar ve azalmalar bildirilmiştir.

PT/INR yanıtında azalma meydana gelmesinden sorumlu olabilecek ilaçlar:

Aminoglutetimid, amobarbital, atorvastatin*, azatioprin, barbituratlar, butabarbital, butalbital, karbamazepin, kloralhidrat*, klordiazepoksid, klortalidon, kolestiramin*, klozapin, kortikotropin, kortizon, yetersiz COUMADİN dozu uygulaması, siklofosamid*, dikloksasilin, etklorvinol, glutetimid, griseofulvin, haloperidol, meprobamat 6-merkaptopürin metimazol*, morisizin hidroklorür*, nafsilin, nevirapin*, oral kontraseptifler, paraldehid, pentobarbital, fenobarbital, fenitoin*, pravastatin*, prednizon*, primidon, propiltiourasil*, raloksifen, ranitidin*, rifampin, ritonavir*, sekobarbital, spironolakton, sukralfat, trazodon, C vitamini (yüksek dozda), K vitamini.

*PT/INR yanıtlarında artışlar ve azalmalar bildirilmiştir.

Hasta yukarıdaki faktörlerin bir kombinasyonuna maruz kalabileceğinden COUMADİN'in PT/INR yanıtı üstündeki net etkisi öngörülemez. Bu nedenle daha sık PT/INR takibi yapılması tavsiye edilir. Kumarinlerle etkileşimi bilinmeyen ilaçların kullanımında dikkatli olmak gerekir. Bu ilaçların kullanımı başlatıldığında ya da sonlandırıldığında daha sık PT/INR takibi yapılması önerilir.

Varfarin ve tiklopidinin birlikte kullanılmasının kolestatik hepatit ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir.

Alkol

Fazla miktarda alkolün akut kullanımı, varfarinin metabolizmasını engelleyebilir ve INR yanıtlarında artışa neden olabilir. Tam aksine, çok miktarda kronik alkol alımı varfarinin metabolizmasını uyabilir. Aşırı olmayan, ölçülü alkol alımına izin verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarla ilgili veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğum yapabilecek her kadının antikoagülan tedavisi sırasında dikkatli olması lazımdır. Eğer hasta bu ilaçla tedavi görüyorken hamile kalırsa, fetüs üzerindeki etkisi anlatılmalı ve hamileliğe son verilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Varfarin, gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

Gebelik dönemi

COUMADİN, gebelik döneminde kontrendikedir.

Varfarin, gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır. Varfarin plasentayı geçerek fetüste fatal hemoraji yapabilir. Ayrıca, gebelikleri sırasında varfarin tedavisi gören kadınlardan doğan çocuklarda malformasyon olabileceğini gösteren klinik çalışmalar vardır.

Laktasyon dönemi

Varfarin sodyumun insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da COUMADİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve COUMADİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Bu konuda sınırlı bilgi olmasına karşın, varfarinle tedavi edilmiş annenin sütünde varfarine rastlanmamıştır. Aynı veriler ışığında, varfarin tedavisi almış annede uzamış protrombin zamanı oluşmamasına karşın, bu annelerin bebeklerinde uzamış protrombin zamanı rapor edilmiştir. Uygun alternatiflerin dikkatlice değerlendirilmesinin ardından emzirmeye devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir. Varfarin ile antikoagülan tedavisi alan emziren

kadınlar tavsiye edilen PT/INR değerleri açısından dikkatlice izlenmelidir. Bu kadınlara emzirme konusunda tavsiye verilmeden önce tedbirli olunmalı; bebeklerde koagülasyon testlerinin yapılması ve vitamin K düzeylerinin değerlendirilmesi yapılmalıdır. Prematüreldeki etkiler değerlendirilmemiştir.

Üreme yeteneği /Fertilite

COUMADİN'in üreme yeteneği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenen istenmeyen olayların sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

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 sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Doku ve organlarda fatal veya fatal olmayan hemoraji

Bu antikoagülan etkinin bir sonucudur. Belirtileri, semptomları ve ciddiyeti kanamanın yerine, derecesine ve miktarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Hemorajik komplikasyonlar; felç, parestezi, baş ağrısı, göğüs kafesi, karın, eklem, kas ağrıları veya diğer ağrılar, baş dönmesi, soluk almada veya yutmada güçlük, nedeni açıklanamayan ödem, güçsüzlük, hipotansiyon veya nedeni açıklanamayan şoktur.

Antikoagülan almış hastada, belirgin bir teşhis konulamayan şikayetler olması durumunda hemoraji ihtimalinin göz önünde bulundurulması gerekir. Antikoagülan tedavi sırasında PT/INR ile kanama arasında her zaman bir korelasyon görülmez.

PT/INR terapötik aralıkta iken oluşan bir kanama, daha önceden mevcut olan ancak şüphelenilmeyen bir lezyonun; örn, tümör, ülser vb. gibi, açığa çıkmasına yol açabileceğinden teşhise yönelik incelemeyi gerektirir.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite/alerjik reaksiyonlar

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç kaybı, bayılma, koma, tat alma bozuklukları, parestezi, soğuğa karşı dayanıksızlık, ürperme, kas güçsüzlüğü

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Sistemik kolesterol mikroembolizmi, ayak parmaklarında morarma (mor başparmak sendromu; purple toe syndrome), vaskülit, ödem, kolesterol kristal embolizmi
Seyrek: Priapizm

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Uzun süreli varfarin tedavisine bağlı trakeal veya trakeobronşiyal kalsifikasyon

Bu etkinin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Kramp dahil olmak üzere karın ağrısı, gaz/şişkinlik, bulantı, kusma, diyare

Çok seyrek: Kramp tarzında karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatit, kolestatik hepatik hasar, sarılık, karaciğer enzim düzeylerinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, büllöz döküntüyü de içeren dermatit, ürtiker, kaşıntı, saç dökülmesi

Bilinmiyor: Deri ve diğer doku nekrozları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, yorgunluk uyuşukluk, halsizlik, asteni, ağrı, beniz solukluğu

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve bulgular:

Güvenli ve yeterli düzeyden daha fazla antikoagülasyon oluşmasının erken belirtisi, kanama şüphesi veya normal olmayan aşırı kanamadır (dışkıda ya da idrarda kan görülmesi, aşırı menstrual kanama, melena, peteşi, ciltte aşırı çürük oluşumu ya da yüzeysel yaralardan sürekli sızıntı).

Tedavi:

Berberinde kanama mevcut olan ya da olmayan aşırı antikoagülasyon, COUMADİN tedavisinin kesilmesiyle ve gerekli olduğu takdirde oral veya parenteral K₁ vitamini uygulanmasıyla kontrol altına alınabilir.

Bu şekildeki K₁ vitamini kullanımı takiben uygulanacak COUMADİN tedavisine karşı ortaya çıkacak yanıtı azaltır. Hastalar uzamış PT/INR'nin hızlı şekilde geri çevrilmesini takiben, tedavi öncesi trombotik duruma geri dönebilir. COUMADİN uygulamasının yeniden başlatılması K vitamini etkisini geri çevirir ve dikkatli bir dozaj ayarlamasıyla yeniden bir terapötik PT/INR elde edilebilir. Hızlı antikoagülasyon endike olduğu takdirde başlangıç tedavisi olarak heparin tercih edilebilir.

Minör kanama ilerleyerek majör bir kanama haline geldiği takdirde, 5 ila 25 mg (nadiren 50 mg'ye varan dozda) parenteral K₁ vitamini uygulanır. Şiddetli kanamanın söz konusu olduğu acil durumlarda 200 ila 500 mL tazen tam kan veya taze donmuş plazma uygulanması ya da ticari Faktör IX kompleksi verilmesi yoluyla pıhtılaşma faktörleri normale döndürülebilir.

Bu kan ürünlerinin kullanılması hepatit ve diğer viral hastalıklara ilişkin bir risk ortaya çıkarmaktadır; Faktör IX kompleksi ise tromboz riskinde bir artışla ilişkilidir. Bu nedenle bu preparatlar yalnızca aşırı COUMADİN dozu uygulamasına bağlı istisnai ya da yaşamı tehdit edici nitelikte kanama epizodları söz konusu olduğu takdirde kullanılmalıdır.

COUMADİN tedavisinin bir sonucu olarak Faktör IX seviyeleriyle birlikte baskılanmış olan protrombin, Faktör VII ve Faktör X seviyelerini artıramamaları nedeniyle, saflaştırılmış Faktör IX preparatları kullanılmamalıdır. Anlamli seviyede kan kaybı meydana gelmiş olduğu takdirde paketlenmiş eritrosit de verilebilir. Yaşlı hastalarda ya da kalp hastalığı bulunan kişilerde, pulmoner ödemin hızlanmasından kaçınmak için, kan ve plazma infüzyonları dikkatli şekilde takip edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antitrombotikler (K vitamini antagonistleri, kumarinler, varfarin sodyum)

ATC Kodu: B01AA03

Varfarin, 4-hidroksikumarin yapısında, oral yoldan etkili, protrombinopenik bir antikoagülandır. Trombo-embolik belirtilerle seyreden çeşitli hastalıklarda, kanın pıhtılaşma mekanizmasında rolü olan Faktör VII, IX, X ve II'nin karaciğerdeki sentezini önleyerek etkisini gösterir. Varfarin, vitamin K epoksid redüktaz (VKORC1) enziminin C1 alt grubunu inhibe etmek suretiyle vitamin K₁ epoksid rejenerasyonunu azaltır. Böylece de pıhtılaşma faktör sentezine müdahale etmiş olur. Baskılanma derecesi uygulanan doza ve hastanın VKORC1 genotipine göre değişir. Varfarinin terapötik dozları, karaciğerde yapılan her bir vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörünün aktif formunun total miktarını yaklaşık %30 ile %50 oranında azaltır.

Antikoagülan etki ilaç uygulamasından sonra 24 saat içinde ortaya çıkar. Ancak pik antikoagülan etki 72 saatten 96 saate kadar gecikebilir. Tek doz rasemik varfarin uygulamasının etki süresi 2 ile 5 gün arasındadır. COUMADİN'in etkisinin belirginleşmesi için günlük idame dozlarının da üst üste eklenmesi gerekir. Antikoagülan ilaçların oluşmuş trombüs üzerinde doğrudan etkileri olmadığı gibi, iskemik doku harabiyetini de geri döndüremezler. Trombüs bir kez oluştuktan sonra, antikoagülan tedavinin hedefi meydana gelen pıhtının yayılmasını önlemek, ciddi ve muhtemelen ölümcül sekelle neticelenebilecek sekonder tromboembolik komplikasyonları engellemektir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

COUMADİN, R- ve S-enantiomerlerinin rasemik bir karışımıdır. İnsanlarda, S-enantiomeri R-enantiomerden 2 ile 5 kat daha fazla antikoagülan aktivite sergiler, fakat genelde daha hızlı klerense sahiptir.

Emilim:

COUMADİN esasında oral uygulama sonrası tamamen absorbe olur ve ilk 4 saatte pik konsantrasyonuna ulaşır.

Dağılım:

Varfarin solüsyonunun tek doz oral ve i.v. uygulanması sonrası dağılım hacimlerinde bir fark yoktur. Varfarinin göreceli olarak 0.14 litre/kg seviyesinde küçük bir görünür dağılım hacmi vardır. Sulu çözeltisinin hızlı intravenöz veya oral yolla uygulanmasından sonra 6-12 saat süren bir dağılım fazı ayırt edilebilmektedir. Tek kompartman modeli kullanılarak ve

biyoyararlanımının tam olduğu varsayılarak, R- ve S-varfarinin tahmini dağılım hacminin birbirine ve rasemata benzer olduğu bulunmuştur.

Fetal plazmadaki konsantrasyonlar maternal değerlere yakındır, ancak anne sütünde varfarine rastlanmamıştır (Bkz: Laktasyon dönemi). İlacın yaklaşık olarak %99'u plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Varfarinin eliminasyonu tamamen metabolizma aracılığıyla gerçekleşir. COUMADİN karaciğer mikrozomal enzimleri (sitokrom P-450) tarafından stereoselektif olarak inaktif hidroksilat metabolitlerine (predominant yol) ve redüktazlar tarafından indirgenmiş metabolitlerine (varfarin alkolleri) metabolize edilir.

Varfarin alkolleri minimal antikoagülan aktiviteye sahiptirler. Metabolitler prensip olarak idrarla ve az bir miktarda safrayla atılır. Varfarinin metabolitleri; dehidrovarfarin, iki diyasteroizomer alkoller, 4-, 6-, 7-, 8- ve 10- hidrovarfarindir. Varfarinin metabolizmasına karışan sitokrom P-450 izoenzimleri 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, ve 3A4'dür. Varfarinin *in vivo* antikoagülan aktivitesini modüle eden insan karaciğer P-450'nin başlıca formunun 2C9 olması muhtemeldir.

Varfarinin S-enantiomeri bir polimorfik enzim olan CYP2C9 tarafından 7-hidroksivarfarine metabolize olur. CYP2C9* ve CYP2C9*3'ün varyant alelleri, CYP2C9 enzimatik S-varfarinin 7-hidroksilasyonunun *in vitro* koşullarda azalmasıyla sonuçlanır. Beyaz ırkta CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 alellerinin sıklıkları sırayla yaklaşık % 11 ve % 7'dir. Bu varyant CYP2C9 alellerinden bir veya daha fazlasına sahip olan hastalarda S-varfarin klerensi düşmüştür.

Eliminasyon:

Tek bir dozdan sonra varfarinin terminal yarı ömrü yaklaşık olarak 1 haftadır, fakat efektif yarı ömür aralığı 20 ila 60 saat arasında değişir (ortalama 40 saat). R-varfarin klerensi genellikle S-varfarinin yarısıdır. Bu yüzden dağılım hacimleri benzerdir; R-varfarinin yarılanma ömrü, S-varfarinden daha uzundur. S-varfarinin yarılanma ömrü aralığı 21 ila 43 saat arasındayken, R-varfarinin yarılanma ömrü aralığı 37 ila 89 saat arasındadır. Radyoaktif işaretli ilaçla yapılan çalışmalar oral olarak alınan dozun % 92'sinin idrarda bulunduğunu ispat etmiştir. Varfarinin çok az miktarı idrarda değişmeden atılmıştır. İdrardan atılım metabolitler formundadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Renal klerensin varfarine karşı antikoagülan cevabını minör bir belirleyicisi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik yetmezlik, varfarin metabolizmasını azaltarak ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezini bozarak varfarine verilen cevabı potansiyelize edebilir.

COUMADİN'in i.v. yoldan uygulanması neticesinde hastaya eşit oral bir doz ile aynı konsantrasyon temin edilecektir ancak maksimum plazma konsantrasyonuna daha erken ulaşılmış olacaktır. Buna karşın, bir varfarinin dozunun tam antikoagülan etkisi, doz

verildikten 72 saat ila 96 saat sonrasına kadar elde edilmeyebilir. Bu da COUMADİN'in i.v. yoldan uygulanmasıyla etkinin daha erken başlamasını veya biyolojik etkide herhangi bir artışı sağlamayacaktır.

Geriyatrik Popülasyon:

60 yaş ve üzeri hastalarda varfarinin antikoagülan etkilerine tahmin edilen PT/INR cevabının sanılandan daha fazla olduğu görülmüştür. Bu yaş grubunda varfarinin antikoagülan etkilerine karşı hassasiyet artışının nedeni bilinmemektedir. Bu artış farmakodinamik ve farmakokinetik faktörlerin kombinasyonuna bağlı olabilir. Rasemik varfarin klerensi artan yaşla birlikte azalabilir veya değişebilir. Yaşlı hastalar için COUMADİN'in düşük dozları tavsiye edilmektedir. Bununı kontrol edilemeyen hastalarda COUMADİN kontrendikedir. Sınırlı bilgiler gençlere nazaran yaşlılarda S-varfarinin klerensinde bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Buna karşın, gençlerle karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda R-varfarinin klerensinde hafif bir düşüş olabilir. Bu nedenle yaş ilerledikçe hastalarda terapötik seviyede antikoagülasyon sağlanması için genellikle varfarinin daha düşük bir dozuna gereksinim duyulur.

Asyalı hastalar

Asyalı hastalarda varfarinin daha düşük başlangıç ve idame dozuna ihtiyaç duyulabilir. Ayaktan tedavi gören 151 Çinli hastada yapılan bir kontrolsüz çalışmada INR değerinin 2 ile 2.5 arasında olmasını sağlamak için ortalama günlük varfarin gereksiniminin 3.3 ± 1.4 mg olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalar, çeşitli endikasyonlar için varfarin ile stabilize edilmiştir. Çinli hastalar arasında varfarin gereksiniminin en önemli belirleyicisi hastanın yaşıdır. Çinli hastalarda yaş ilerledikçe varfarin gereksinimi giderek azalmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Diğer bölümlerde yer alan bilgilere ek olarak verilebilecek klinik öncesi veriler bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize Tapioka Nişasta
Laktoz monohidrat
Stearik Asit
Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tablet içeren, PVC/PVDC Alüminyum blister içindedir.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No:193 Levent
34394 Şişli-İstanbul
Tel : (0212) 339 39 00
Faks: (0212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

30.07.2009 – 219/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.12.1968

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ