

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROLGİCİN 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ketorolak trometamin 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidrus(inek sütü kaynaklı) 120 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Yuvarlak, bikonveks, çentiksiz, tek tarafında ML baskılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ROLGİCİN orta derecedeki post-operatif ağrının kısa dönemli (maksimum 5 gün) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Tedavi süresi 5 günü aşmamalıdır.

Alınan doz ağrının ciddiyeti ve hastanın yanıtı ile bağlantılı olarak en düşük doz olmalıdır.

Yetişkinler için önerilen doz, günde en fazla 40 mg'a kadar olmak üzere, her 4-6 saatte bir 1 tablettir.

Ketorolak'ı parenteral kullanan hastalar ve ketorolak oral tablete dönen hastalar için total kombine günlük doz 90 mg'ı (yaşlılar, böbrek bozukluğu olan hastalar ve 50 kg'dan zayıf hastalar için 60 mg'ı) aşmamalıdır. Formülasyon değişikliğinin yapıldığı gün, oral yolla alınan doz 40 mg'ı geçmemelidir. Hastalar oral tedaviye mümkün olduğu kadar çabuk geçmelidirler.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir. ROLGİCİN yemekle birlikte veya ayrı olarak tek doz halinde alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (serum kreatinin > 160 µmol/l) veya hipovolemi ve dehidratasyon nedeniyle renal yetmezlik riski taşıyan hastalarda kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

Ketorolak ile tedavi esnasında karaciğer fonksiyon testlerinde nadiren hafif, yani klinik önemi olmayan değişiklikler bildirilmiştir. Bununla birlikte, önceden fonksiyon bozukluğu olan hastalarda karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi ve ciddi karaciğer fonksiyon bozuklukları belirtileri meydana gelirse tedavi kesilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

ROLGİCİN'in çocuklarda güvenilirliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle 16 yaşından küçük çocuklarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. 4.3).

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzeri hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlılarda ciddi yan etkilerin ortaya çıkma riski yüksektir. NSAİİ'nin gerekli olduğu düşünülürse, etkili en düşük doz kullanılmalıdır ve bu doz mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır. Hasta, NSAİİ tedavisi sırasında Gİ kanama için düzenli olarak gözlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Ketorolak, daha önceden ketorolak'a ve onun yardımcı maddelerine karşı duyarlılığı olanlarda, diğer NSAİİ'lere duyarlılığı olanlarda, aspirin ve diğer prostaglandin sentez inhibitörlerine alerjisi olanlarda (böyle hastalarda ciddi anafilaktik benzeri reaksiyonlar gözlenmiştir) kontrendikedir. Bu reaksiyonlar astım, rinit, anjiyoödem, ve ürtikeri içermektedir. Ketorolak, nazal poliplerin, anjiyoödemin ve bronkospazmın tam veya kısmi sendromlu hastalarında kontrendikedir.

Aspirin veya diğer NSAİİ'lerin alımı sonucunda astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon görülen hastalara kullanılmamalıdır. Bu tür hastalarda NSAİİ 'ye bağlı şiddetli, nadiren ölümcül olan, anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

ROLGİCİN koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisinde, peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Ketorolak ayrıca,

- Astım geçmişi olan hastalarda,
- Aktif peptik ülser hastalarında veya gastrintestinal kanama, ülserasyon veya perforasyon geçmişi olan hastalarda,
- Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ketorolak da ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda,

- Serebrovasküler kanama geçmişi olan ya da aktif veya şüpheli serebrovasküler kanaması olan hastalarda,
- Hipovolemisi olan hastalarda,
- Dehidratasyonu olan hastalarda,
- Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (serum kreatinin > 160 µmol/lt) veya hipovolemi ve dehidratasyon nedeniyle renal yetmezlik riski taşıyan hastalar,
- Karaciğer sirozu veya şiddetli hepatiti olan hastalarda,
- Hemorajik diyatezi olan hastalarda,
- Pıhtılaşma bozuklukları olan hastalarda,
- Antikoagülan tedavisi gören hastalarda,
- ASA veya diğer NSAİİ veya lityum tuzları ile probenesid ya da pentoksifilin tedavisi alan hastalarda (bkz bölüm 4.5),
- Yoğun diüretik tedavisi gören hastalarda,
- Trombosit agregasyonu inhibisyonu ve kanama zamanının uzaması nedeniyle kanama riskini arttırdığından cerrahi müdahale öncesi veya sonrasında profilaktik analjezi olarak kullanımı,
- Yüksek hemoraji veya düşük hemostaz riski ile cerrahi müdahaleye tabi tutulan ve yüksek kanama riskli hastalarda,
- 16 yaşın altındaki çocuklarda,
- Hafif veya kronik tipte ağrıların tedavisinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler (KV) risk

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

ROLGİCİN koroner arter by-pass greft cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (Gİ) riskler

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

Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Uyarılar

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

Çeşitli COX-2 selektif ve non-selektif NSAİİ'lerin üç yıl kadar süren klinik çalışmaları, ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinin arttığını göstermiştir. COX-2 selektif veya non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risklere sahip olabilir. KV hastalığı veya KV risk faktörleri olduğu bilinen hastalar, daha fazla risk altındadır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel KV riskinin en aza indirilmesi için, en düşük etkili doz olası en kısa süreyle kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar daha önceden KV semptomlar olmasa dahi bu tür

semptomlara karşı hazırlıklı olmalıdır. Hastalar ciddi KV belirti ve/veya bulgular ve bunlar ortaya çıktığı takdirde yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidirler.

Eş zamanlı aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi KV trombotik olay riskindeki artışı azalttığına dair tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal (Gİ) olayların gelişme riskini arttırmaktadır (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

COX-2 selektif NSAİİ'nin KABG cerrahisinden sonra ilk 10-14 gündeki ağrı tedavisine ait iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansının arttığı bulunmuştur (bakınız, bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Hipertansiyon

ROLGİCİN'in dahil olduğu NSAİİ'ler yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olurlar ve bu rahatsızlıkların her biri KV olay riskinin artmasına katkıda bulunabilmektedir. NSAİİ kullanırken, tiyazid veya loop diüretikleri kullanan hastalarda, bu terapötiklere karşı verilen yanıt bozulabilir. Ketorolak trometaminin dahil olduğu NSAİİ'ler hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisine başlanırken ve tedavi süresince, kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

NSAİİ'leri kullanan bazı hastalarda, sıvı tutulması ve ödem gözlenmiştir. Ketorolak trometaminin, sıvı tutulması veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler-ülserasyon, kanama ve perforasyon riski:

Ketorolak trometaminin dahil olduğu NSAİİ'ler, ölümcül olabilen enflamasyon, kanama, ülserasyon, mide, ince ve kalın barsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilirler. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir uyarıcı semptom olmadan veya uyarıcı semptomla birlikte, herhangi bir zamanda gelişebilirler. NSAİİ tedavisi sırasında üst Gİ kanalda ciddi advers olay gelişen beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst Gİ kanal ülserleri, yoğun kanama ve perforasyon, 3 ila 6 ay tedavi uygulanan hastaların yaklaşık %1'inde; 1 yıl tedavi olan hastalarda yaklaşık %2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bu eğilim uzun süreli kullanımda devam etmektedir ve tedavinin herhangi bir anında ciddi Gİ olay gelişme olasılığını arttırmaktadır. Ancak kısa süreli tedavi bile risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser veya gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalarda çok dikkatli reçetelenmelidir. Önceden peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastalarda, Gİ kanama riski bu risk faktörleri olmayan hastalara göre 10 kat artmıştır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, Gİ kanama riskini arttıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid veya anti-koagülan kullanılması, uzun süreli NSAİİ kullanımı, sigara içilmesi, alkol

kullanımı, ileri yaş ve genel durum bozukluğudur.

Ölümcül Gİ olaylara ait spontan bildirimlerinin çoğu, yaşlı veya genel sağlık durumu kötü hastalara aittir, dolayısıyla bu hasta gruplarının tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel Gİ olay riskinin en aza indirilmesi için en düşük etkili doz, olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Doktorlar ve hastalar NSAİİ kullanımı sırasında gelişebilecek Gİ kanama ve ülserasyon belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ advers olaydan şüphelenirler ise, derhal ek değerlendirmeye ve tedaviye başlanmalıdır. Bu yaklaşım ciddi Gİ advers olayın ortadan kalkmasına kadar NSAİİ'lerin kesilmesi olmalıdır. Yüksek riskli hastalar için NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Renal etkiler:

NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlarla sonuçlanmıştır. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, Ketorolak trometaminin uzun süreli uygulanması renal papiller nekroz ve renal medullada diğer değişikliklere yol açmıştır. Renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun korunmasında telafi edici bir rol oynadığı hastalarda ikinci bir renal toksisite şekli görülmüştür. Bu hastalarda bir NSAİİ'nin uygulanması, prostaglandin oluşumunda ve ikincil olarak renal kan akımında açık renal dekompanseasyonu tetikleyebilecek doza bağımlı bir düşmeye neden olabilir. Bu reaksiyon açısından en büyük risk altında bulunan hastalar böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olanların yanısıra diüretik veya ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri kullananlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesinden sonra, genelde tedavi öncesindeki duruma geri dönülür.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar

Ketorolak ve metabolitleri öncelikle böbrek tarafından atıldığından, Ketorolak trometamin ile tedavi sırasında böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. İlaç yoğun diüretik tedavide kontrendikedir.

İlerlemiş böbrek hastalığı:

Kontrollü klinik çalışmalarda, ketorolakin ilerlemiş böbrek hastalığı bulunan hastalarda kullanımı konusunda hiçbir bilgi yoktur. İlerlemiş böbrek hastalığına sahip hastalarda ketorolak trometamin tedavisi önerilmez. Ancak, NSAİİ ile tedaviye başlamak zorunluysa, hastanın böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi tavsiye edilir (Bkz. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri- Renal Etkiler).

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİ ilaçlarla olduğu gibi daha önce meklizin kullanılmamış hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. Meklizin; aspirin triadı (aspirin veya diğer NSAİ ilaçlarla astım, ürtiker ya da benzeri alerjik reaksiyonlar) görülmüş hastalara verilmemelidir. Daha ziyade bronşiyal astma, vazomotor rinit ve burun polipozisi bulunan hastalarda Aspirin veya diğer NSAİ ilaçların

alınması ile ciddi, fatal olabilecek bronkospazm ortaya çıkabilir. Bu gibi hastalarda fatal reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Kontrendikasyonlar ve Önlemler - Önceden mevcut astım). Böyle vakalarda acil yardım yapılmalıdır.

Deri reaksiyonları:

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

Gebelik: Ductus arteriosusun erken kapanmasına yol açacağından, ketorolak'ın gebeliğin geç dönemlerinde kullanılması önerilmez.

Önlemler

Hepatik etkiler:

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

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

Ketorolak ile tedavi esnasında karaciğer fonksiyon testlerinde nadiren hafif, yani klinik önemi olmayan değişiklikler bildirilmiştir. Bununla birlikte, önceden fonksiyon bozukluğu olan hastalarda karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi ve ciddi karaciğer fonksiyon bozuklukları belirtileri meydana gelirse tedavi kesilmelidir.

Hematolojik etkiler:

Ketorolak trometamin da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. Ketorolak trometamin da dahil olmak üzere NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu gösterirlerse, hemoglobin ve hematokrit

seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden advers şekilde etkilenebilecek hastalar ketorolak trometamin kullanımında dikkatle izlenmelidir.

Ketorolak trombosit fonksiyonlarını inhibe eder ve kanama zamanını uzatabilir. Koagülasyon sorunu olan hastalarda ketorolak kullanılmamalıdır.

Ketorolak'ın varfarin veya heparin ile eşzamanlı kullanıldığı çalışmalarda, ketorolak-varfarin veya heparin arasında önemli bir etkileşim olmamasına rağmen tedavi, antikoagülasyon tedavisinin terapötik dozlarının (varfarin), profilaktik düşük doz heparinin (12 saatte bir 2500-5000 ünite) dahil olduğu hemostazı etkiler. Ayrıca, kanama riskindeki artış dekstranlarla ilgili olabilir.

Önceden var olan astım:

Astım hastalarının aspirine duyarlı astımı olabilir. Aspirine duyarlı astım hastalarında aspirin kullanımı, fatal olabilecek derecede şiddetli bronkospazma yol açabilir. Bu gibi aspirine duyarlı hastalarda aspirin ve diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyonlar bildirildiği için, aspirine bu çeşit bir duyarlılığa sahip hastalar Ketorolak trometamin kullanmamalı ve önceden var olan astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar).

Hastalar için bilgi

Hastalar tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında aşağıda belirtilen noktalar ile ilgili bilgilendirilmelidir.

1) Diğer NSAİ ilaçlar gibi, ketorolak trometamin, hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek miyokard infarktüsü veya inme gibi ciddi KV yan etkilere neden olabilir.

Ciddi KV yan etkiler herhangi bir uyarı semptomu olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, güçsüzlük, konuşmada bozulma gibi semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalı ve hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4 Kardiyovasküler etkiler)

2) Diğer NSAİ ilaçlar gibi, ketorolak trometamin, Gİ rahatsızlığa ve nadiren de hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek ülser ve kanama gibi ciddi Gİ yan etkilere neden olabilir. Ciddi Gİ sistem ülserasyonu ve kanaması herhangi bir uyarı semptomu olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar ülserasyon ve kanamanın semptom ve bulguları açısından dikkatli olmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemez gibi hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu

gözlemlediğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4 -Gastrointestinal Etkiler-Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski)

3) Diğer NSAİ ilaçlar gibi, ketorolak trometamin, hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek eksfoliyatif dermatit, SJS ve TEN gibi ciddi dermatolojik yan etkilere neden olabilir. Ciddi deri reaksiyonları herhangi bir uyarı olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar deri döküntüsü ve kabarcık, ateş semptom ve bulguları veya kaşıntı gibi hipersensitivitenin diğer bulguları açısından dikkatli olmalı ve hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlediğinde hekimine danışmalıdır.

Hastalarda herhangi bir döküntü gelişirse hemen ilacı kesmeleri ve mümkün olduğunca çabuk hekimine danışması tavsiye edilmelidir.

4) Açıklanamayan bir kilo artışı veya ödeme ait semptom ve bulguyu hastalar hızlıca hekimlerine bildirmelidir.

5) Hastalar hepatotoksisitenin semptom ve bulguları açısından bilgilendirilmelidir (bulantı, yorgunluk, letarji, pruritus, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet ve soğuk algınlığı benzeri semptomlar). Bunlar oluştuğu takdirde, hastalar tedaviyi sonlandırmalı ve hızlı medikal tedavi almalıdır.

6) Hastalar anafilaktik reaksiyonun bulguları açısından bilgilendirilmelidir (nefes almada güçlük, yüz ve boğazın şişmesi). Bunlar oluştuğunda, hastalar hızlıca acil servise gitmeleri konusunda uyarılmalıdır (Bkz., Bölüm 4.4).

7) Gebeliğin son döneminde, diğer NSAİ ilaçlar gibi, ROLGİCİN kullanılmamalıdır çünkü duktus arteriosusun erken kapanmasına neden olabilir.

Laboratuvar testleri:

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

Bu tıbbi ürün laktoz (inek sütü kaynaklı) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ketorolak trometamin, diğer NSAİİ'ler ile eş zamanlı kullanılmamalıdır.

Bütün NSAİİ'lerde olduğu gibi gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskindeki artış nedeniyle, kortikosteroidlerle birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır (Bakınız Bölüm 4.4).

Aspirin

ROLGİCİN, aspirin ile beraber uygulandığında, proteine bağlanması azalır, ancak serbest ROLGİCİN'in klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'ler gibi aspirin ile ketorolak birlikte kullanımı, advers olay potansiyeli artışı nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

Furosemid

Pazarlama sonrası çalışmalarda olduğu gibi, klinik çalışmalarda bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiği gösterilmiştir. Bu yanıt, böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ile beraber tedavide, diüretik etkinin sağlanmasının yanında, hastalar böbrek yetmezliği bulgularına karşı yakından takip edilmelidirler (bakınız bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Siklosporin

Tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, siklosporinle birlikte kullanıldığında, artmış nefrotoksisite riskinden dolayı dikkatli olunması gerekir.

Mifepriston

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

Beta-blokörler

NSAİİ'ler beta-blokörlerin anti-hipertansif etkilerini azaltabilir.

Kardiyak glikozitler

NSAİİ'ler kardiyak glikozitlerle birlikte uygulandığında, kardiyak yetmezliği şiddetlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazma kardiyak glikozit seviyelerini artırabilir.

Takrolimus

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

Zidavudin

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

Steroidler

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi kortikosteroidlerle birlikte uygulandığında, artmış gastrointestinal ülserasyon ya da kanama riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında steroid dozajı azaltılacak veya kesilecek ise, steroid dozajı yavaşça azaltılmalıdır ve hastalar, adrenal yetmezlik ve artrit semptomlarında alevlenme gibi advers etkilerin görülmesi açısından yakından gözlenmelidir.

Kinolonlar

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

Varfarin

NSAİİ varfarin gibi antikoagülanların etkilerini arttırabilirler. Ketorolak trombosit agregasyonunu inhibe eder ve kanama süresini uzatır. Aspirinin uzun süreli etkilerinden farklı olarak trombosit fonksiyonu ketorolak kesildikten 24-48 saat sonra normale döner.

Anti-platelet ajanlar ve selektif seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler)

NSAİİ'lerle kombine edildiğinde, gastrointestinal kanama riskinde artış olur (Bkz. Bölüm 4.4).

ASA veya diğer NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda ketorolak NSAİİ'lerle ilişkili ciddi yan etkilerin oluşma riskini arttırabilir.

Pentoksifilin

Ketorolak pentoksifilin ile birlikte uygulandığında kanama eğilimi artar.

Probenesid

Ketorolak probenesid ile eş zamanlı olarak alındığında ketorolak plazma konsantrasyonu ve yarılanma ömründe artış bildirilmiştir. Bu nedenle Ketorolak trometamin, probenesid ile eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır.

Metotreksat

NSAİİ'ler prostaglandin sentezini inhibe ettiklerinden metotreksatın klerensini azaltıp toksisitesini arttırabilirler. NSAİİ'ler metotreksat ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Lityum

NSAİİ'ler plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum klerensinde azalmaya neden olmuştur. Ortalama lityum konsantrasyonu minimum %15 artmıştır ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler NSAİİ'lerin böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle NSAİİ'ler ve lityum beraber kullanıldığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri yönünden dikkatlice takip edilmelidir.

Heparin

Ketorolak'ın varfarin veya heparin ile eşzamanlı kullanıldığı çalışmalarda, ketorolak-varfarin veya heparin arasında önemli bir etkileşim olmamasına rağmen tedavi, antikoagülasyon tedavisinin terapötik dozlarının (varfarin), profilaktik düşük doz heparinin (12 saatte bir 2500-5000 ünite) dahil olduğu hemostazı etkiler. Ayrıca, kanama riskindeki artış dekstranlarla ilgili olabilir.

Diüretikler ve antihipertansifler

NSAİİ'ler diüretikler ve antihipertansiflerin etkisini azaltabilir. ADE inhibitörleri ve / veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri NSAİİ'ler ile birlikte alındığında, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (örneğin sıvı kaybı hastaları veya yaşlı hastalar) genellikle geri dönüşümlü olan akut böbrek yetmezliği riskini arttırabilir. Bu nedenle bu kombinasyon, özellikle yaşlılarda, çok dikkatli uygulanmalıdır. Hastalar yeteri kadar titre edilmelidir ve kombine tedaviye başlandıktan sonra böbrek fonksiyonu periyodik olarak gözlenip değerlendirilmelidir.

Opioid analjezikler

Ketorolak post operatif ağrının hafiflemesi için verildiğinde, opioid analjeziklerin kullanım ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.

Yüksek yağ içerikli yemekten sonra ketorolak tabletlerinin oral uygulanması, ketorolak pikinde düşmeye ve pik konsantrasyonuna ulaşma süresinde 1 saate kadar gecikmeye neden olmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır

Pediyatrik Popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır

Geriatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi 1. ve 2. trimesterde C, 3. trimesterde D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ketorolak kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmadığından, hamile kalmayı planlayan kadınların uygun kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları gerekmektedir.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında ketorolak trometamin kullanımının güvenli olduğu kanıtlanmamıştır. Ketorolak'ın maternal toksik dozlarında, sıçan veya tavşan çalışmalarında teratojeniteye dair bir kanıt bulunamamıştır. Sıçanlarda gebelik periyodunun uzaması ve/veya doğum gecikmesi görülmüştür. İnsanda, NSAİİ uygulanması ile ilişkili olarak konjenital anormallikler rapor edilmiştir. Fakat bunların görülme sıklığı az olduğundan fark edilebilir bir model izlenmemiştir. NSAİİ'lerin fetal kardiyovasküler sistem üzerindeki bilinen etkilerine (duktus arteriosusun kapanması) bakıldığında, ketorolak hamilelik (özellikle hamileliğin son dönemlerinde) ve doğum sırasında kontrendikedir. Çünkü prostaglandin sentez inhibitörü etkisiyle fetal dolaşımı olumsuz yönde etkiler ve uterus kasılmalarını inhibe eder. Bu nedenle uterus hemorajı riskini artırır.

Hem anne hem de çocuk da kanama riskinde artış olabilir (Bakınız Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Ketorolak ve metabolitlerinin fetusa ve hayvanların sütüne geçtiği gösterilmiştir. Ketorolak insan sütünde düşük konsantrasyonlarda belirlenmiştir. Bu nedenle ketorolak emziren annelerde kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

NSAİİ'ler ile sıçanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarda olduğu gibi distoni ile doğumda gecikme insidansında artış ve hayatta kalan yavru oranında düşme meydana gelmiştir. Ketorolak trometaminin, n gebe kadınlardaki gebelik sonu ve doğum üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Dişi fertilitesi ile ilgili olarak bölüm 4.4'e bakınız.

Ketorolak plasentayı yaklaşık %10 oranında aşar.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Bazı hastalarda, ketorolak trometaminin, kullanımına bağlı olarak baş dönmesi, uyku sersemliği, yorgunluk, görsel bozukluklar, vertigo, uykusuzluk ve depresyon gibi yan etkiler görülebilir. Hastalarda bu ve benzeri yan etkiler görüldüyse, hastalar araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki sıklık derecelerine göre belirtilmiştir:

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 ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden tahminle hareket edilemiyor).

Pazarlama sonrası

Ketorolak ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Bildirilen vakaların sıklığı bilinmemektedir çünkü bu vakalar kesin sayısı belli olmayan gönüllülerden rapor edilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Aseptik menenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni, purpura, epitaksis

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Ölümle sonuçlanabilen anafilaksi, anafilaktoid reaksiyonlar, anafilaksiye benzer anafilaktoid reaksiyonlar ve bronkospazm vazodilatasyon, kızarıklık, döküntü, hipotansiyon, laringeal ödem gibi hipersensitivite reaksiyonları.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Anoreksi, hiperkalemi, hiponatremi.

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Anormal düşünceler, depresyon, uykusuzluk, anksiyete, sinirlilik, psikotik reaksiyonlar, anormal rüyalar, halüsinasyonlar, öfori, konsantrasyon bozukluğu, uyuşukluk, konfüzyon.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi, konvülsiyonlar, parestezi, hiperkinezi, tat alma bozuklukları.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Anormal görme, görme bozuklukları.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Kulak çınlaması, işitme kaybı, baş dönmesi.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Çarpıntı, bradikardi, kalp yetmezliği.

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipertansiyon, hipotansiyon, hematoma, kızarıklık, solgunluk, post operatif yara hemorajı, ödem.

Klinik deneyler ve epidemiyolojik veriler, koksiblerin ve bazı NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle yüksek dozlarda) arteriyel trombotik vakalarda (örneğin miyokard enfarktüsü veya felç) küçük bir artışa neden olduğunu göstermektedir. Ketorolak'ın miyokard enfarktüsü gibi trombotik vakaları arttırdığı kanıtlanmamış olsa da, ketorolak'ı böyle bir riskten hariç tutmak için yeterli veri yoktur.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: Astım, dispne, pulmoner ödem.

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: En yaygın gözlenen yan etkiler gastrointestinal bozukluklardır. Peptik ülserler, ülserler, perforasyon veya gastrointestinal kanama gibi bazı ölümcül vakalar özellikle yaşlılarda görülebilir (Bakınız Bölüm 4.4). Ketorolak uygulanmasından sonra bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, dispepsi, karın ağrısı/rahatsızlığı, melena, hematemesis, stomatit, ülseratif stomatit, geğirme, gaz, özofajit, gastrointestinal ülserasyon, rektal kanama, hemoraji, pankreatit, ağız kuruluğu, tokluk, kolit ve Chron's hastalığında şiddetlenme rapor edilmiştir (Bakınız Bölüm 4.4). Daha az sıklıkta gastrit gözlenmiştir.

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer yetmezliği.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Eksfoliatif dermatit, makulopapular döküntü, pruritus, ürtiker, purpura, anjioödem, terleme, büllöz reaksiyonlar (örneğin Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, çok az sıklıkta).

Ayrıca eritema multiforme ve deri fotosensitivitesi gözlenmiştir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, idrar yapma sıklığında artış, interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, üriner retansiyon, idrar tutukluğu, hemolitik üremik sendrom, böğür ağrısı (hematüri+azotemi olduğunda veya olmadığında). Renal prostaglandin sentezini inhibe eden diğer ilaçlar gibi (böbrek bozukluğu belirtileri) ketorolak bir dozundan sonra kreatinin ve potasyum artışı gibi vakalar görülebilir.

Üreme sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Kadın infertilitesi.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Aşırı susama, asteni, ödem, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve ağrısı, ateş, göğüs ağrısı.

Ek olarak halsizlik, yorgunluk, kilo alımı gözlenmiştir.

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kanama zamanının uzaması, serum ürenin artması, kreatinin artışı, anormal karaciğer fonksiyon testleri.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar ve Belirtiler

Ketorolak’ın tekli doz aşımı, dozlamanın bırakılmasından sonra görülen karın ağrısı, bulantı, kusma, hiperventilasyon, peptik ülserler ve/veya eroziv gastrit ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.

Gastrointestinal kanama meydana gelebilir. NSAİİ alımından sonra hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunum depresyonu ve koma nadiren görülebilir.

NSAİİ’nin terapötik alımı ile anafilaktoid reaksiyonlar rapor edilmiştir ve doz aşımından sonrada meydana gelebilir.

Tedavi

NSAİİ doz aşımından sonra hastalar semptomatik tedavi ve destekleyici bakım görmelidir (Kusma indüksiyonu, gastrik lavaj, aktif kömür uygulaması). Spesifik antidot yoktur. Diyaliz, ketorolak’ı kan dolaşımından önemli derecede temizlemez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antiinflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler (Non-Steroid Yapılılar)

Asetik asit türevleri ve ilişkili maddeler

ATC Kodu: M01AB15

Ketorolak trometaminin, etken maddesi ketorolak trometamin, steroidal olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİİ) sınıfındandır. Başlıca etkisi özellikle PGE2 e PGF2-alfa olmak

üzere prostaglandin sentezinin inhibisyonu olarak ifade edilir.

Preklinik farmakolojik çalışmalarda fenil kinon ile indüklenmiş ağrının inhibisyon testinde faredede aspirine nazaran 350 kat ve sıçanda indüklenen artritli bacakta tarsal tibia fleksiyonundan kaynaklanan ağrıya tepkiyi inhibe etmede aspirinden 800 kat daha güçlü analjezik etki gösterdiği kanıtlanmıştır.

Ketorolak trometamin ayrıca fenilbutazondan daha yüksek antienflamatuar etki ve aspirinden daha yüksek antipireatik etki göstermiştir.

Kollajen ile indüklenen insan trombosit agregasyonunu inhibe etmede ketorolak trometamin aspirine nazaran 37 kat daha aktif olduğu sonucuna varılmıştır.

Ketorolak trometaminin, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi yoktur; kardiyovasküler ve solunum sistemleri üzerindeki etkileri de asgari düzeydedir.

Klinik çalışmalar sonucunda 10 mg'lık dozda ketorolak trometaminin analjezik etkisinin, 650 mg- aspirine, 600 mg ve 1000 mg parasetamol'e, 600 mg ve 1000 mg-parasetamol + 60 mg- kodein kombinasyonuna; 400 mg glafenine, 400 mg- ibuprofene, 50 mg diklofenaka eşit olduğu ortaya çıkmıştır.

Analjezik etki oral kullanımdan 1 saat sonra meydana gelmiştir ve maksimum analjezik etki 2-3 saat içinde ortaya çıkmıştır. Analjezik etkinin ortalama süresi 4-6 saattir.

Ketorolak trometaminin morfin-benzeri etkileri yoktur, solunum deperesyonuna yol açmaz ve morfine kıyasla merkezi sinir sistemi üzerinde (uyuşukluk) istenmeyen etkilerin görülme sıklığı oldukça düşüktür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Ketorolak trometamin 10 mg'lık tablet oral yoldan alındıktan sonra 35 dakika içinde 0-87 mcg/ml'lik plazma konsantrasyonu ile pik yaparak süratle ve tamamen emilmektedir.

Yarılanma ömrü oral alımdan sonra 5,4 saat olarak belirlenmiştir.

Dağılım:

Ketorolakin plazma proteinlerine bağlanma oranı % 99 dur.

Digoksin, varfarin, ibuprofen, naproksen, pirosikam, asetaminofen, fenitoin ve tolbutamid terapötik konsantrasyonları ketorolakin proteinlere bağlanmasını değiştirmez.

Dağılım hacmi 0,11 l/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Ketorolak karaciğerde metabolize olur;

Başlıca metabolitleri parahidroksilat (% 12) ve glukuronid (% 75) türevleridir ve hiçbirisi aktif değildir.

Eliminasyon:

Ketorolak ve metabolitlerinin primer atılım yolu renaldır ve geri kalanı ise dışkı ile elimine edilir. Ketorolakin renal klerensi 0,35-0,55 ml/dak/kg'dır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Ketorolak trometaminin farmakokinetiği, gerek tek doz gerekse tekrarlanan dozlardan sonra doğrusaldır; kararlı durum plazma konsantrasyonuna dozlamadan sonra 1 gün içinde her 6 saatte bir ulaşılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite

Sıçanlara oral yoldan 100 ila 400 mg/kg verildiğinde LD50 değeri sıçanlarda 529 mg/kg olmuştur.

Tekrarlanan dozda toksisite

Yüksek dozlarda oral yoldan günlük kullanım farede (6 ay boyunca 30 mg/kg) ve maymunda (12 ay boyunca 9 mg/kg) gastroenteropati (farede) ve hafif nefrotoksisite belirtisi vermiştir. Tavşanda intramüsküler (1 ay boyunca 15mg/kg) ve maymunda (3 ay boyunca 13,5 mg/kg) enjeksiyon yerinde hafif enflamatuvar reaksiyon baş gösterdi.

Tavşanda ve maymunda endovenöz kullanım (2,5 mg/kg 2 hafta boyunca) iyi tolere edilmiştir.

Mutajenite, karsinojenite, tolere edilebilirlik

Guinea domuzlarında üzerinde mutajenik ve karsinojenik olmadığı ve imünojenik etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz anhidrus (inek sütü kaynaklı)

Kroskarmelloz sodyum

Mikrokristalin selüloz

Magnezyum stearat

Opadry Y-1-7000-Beyaz içeriği;

Hipromelloz

Titanyum dioksit

Makrogol/PEG

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde Alu–Alu blister ambalajda 10 ve 20 adet tablet bulunur.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/495

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ