

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS 1000 mg/50 ml enjeksiyonluk/infüzyonluk emülsiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml emülsiyon 20 mg propofol içerir.

Her 50 ml flakon, 1000 mg propofol içerir.

Yardımcı maddeler:

Her 1 ml emülsiyon:

Soya fasulyesi yağı, rafine	50 mg
Sodyum	mak. 0,06 mg içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk veya infüzyonluk emülsiyon

Beyaz renkte su içinde yağ emülsiyonu.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS,

- Yetişkinlerde ve 3 yaşından büyük çocuklarda genel anestezinin indüksiyonu ve idamesi
- Yoğun bakım tedavisi gören 16 yaşından büyük hastaların sedasyonu
- Yetişkinlerde ve 3 yaşından büyük çocuklarda tek başına veya lokal veya rejyonal anestezi ile kombine olarak diagnostik ve cerrahi prosedürlerde sedasyon kısa etkili bir intravenöz genel anesteziiktir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS, sadece anesteziyoloji ve/veya acil tıp uzmanları tarafından hastanelerde veya uygun ekipmanlı günlük tedavi ünitelerinde uygulanmalıdır. Dolaşım ve solunum fonksiyonları (EKG, nabız-oksimetri gibi), sürekli olarak izlenmeli ve hastanın hava yolunun açık tutulması yapay ventilasyon ve diğer resüsitasyon işlemleri için gerekli ekipman sürekli hazır bulundurulmalıdır.

Diagnostik ve cerrahi prosedürlerde sedasyon esnasında PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS, cerrahi veya diagnostik prosedürü uygulayan kişi tarafından verilmemelidir.

Genellikle PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'a analjezik ilaçların ilavesi gerekmektedir.

Genel anestezinin indüksiyonu:

Yetişkinler

İnfüzyon ile anestezi indüklemek için PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS kullanılabilir. PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un bolus enjeksiyonu ile uygulanması önerilmemektedir.

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS, infüzyon ile anesteziyi indüklemek için kullanılabilir, ancak sadece anestezi idamesi için PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS alacak olan hastalarda kullanılabilir.

Anestezi indüksiyonu için hastanın cevabı karşısında anestezinin başladığının klinik belirtileri görülünceye kadar (her 10 saniyede yaklaşık 2 mL [40 mg]) hastaya verilmelidir.

55 yaşından daha genç olan birçok yetişkin hasta muhtemelen kg başına 1,5 – 2,5 mg propofole gereksinim duyar. Gereken toplam doz daha düşük uygulama oranlarıyla azaltılabilir (1-2,5 mL/dak [20–50 mg/dak]).

Bu yaştan üstündeki hastalarda doz gereksinimi daha düşüktür. ASA derecesi III ve IV olan hastalarda ilacın veriliş hızı düşük olmalıdır (her 10 saniyede 20 mg'a tekamül eden yaklaşık 1 ml).

Yaşlılar

Yaşlı hastalarda anestezi indüksiyonu PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un daha düşük dozda verilmesi gerekebilir. Düşük doz verilirken hastanın fiziksel durumu ve yaşı dikkate alınmalıdır. Düşük doz daha yavaş bir hızda verilmeli ve doz hastanın cevabına göre dikkatlice titre edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS, 3 yaşından küçük çocuklarda anestezi indüksiyonu için önerilmemektedir.

3 yaşından büyük çocuklarda kullanılırken anestezinin başladığı klinik belirtiler izlenerek saptanmalı ve yavaş yavaş titre edilerek uygulanmalıdır. Bu doz, yaşa ve vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır. 8 yaşının üzerindeki çocuklar için, yaklaşık 2,5 mg/kg doz gerekmektedir. Daha küçük çocuklar için özellikle küçük çocuklarda doz gereksinimleri artabilir (kg başına 2,5-4 mg).

ASA III ve IV hastalara daha düşük dozlar önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4.)

Genel anestezinin idamesi:

Anestezi idamesi anestezinin klinik belirtilerini önlemek için PROPOFOL %2 MCT/LCT

FRESENIUS'un sürekli infüzyonu ile yapılır. PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS anestezinin idamesi için bolus enjeksiyonlarla verilmez. Anesteziden uyanma genel olarak hızlıdır ve bu nedenle prosedürün sonuna kadar PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS uygulamasının sürdürülmesi önemlidir.

Yetişkinler

Gerekli uygulama oranı hastalar arasında önemli ölçüde değişmektedir, sürekli infüzyon ile anestezi idamesi için gereken dozlar genellikle 4-12 mg/kg/saat arasındadır.

Yaşlılar

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS, anestezi idamesi için kullanıldığında, infüzyon oranı veya hedef konsantrasyonda azaltılmalıdır. ASA III ve IV evresindeki hastalarda daha düşük doz genellikle yeterli olmaktadır. Yaşlı hastalarda kardiyopulmoner depresyona yol açabileceği için hızlı bolus uygulaması (tek ya da tekrarlayan) uygulanmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

3 yaşından küçük çocuklarda PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS anestezi idamesi için önerilmemektedir. 3 yaşın üzerindeki çocuklarda PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS infüzyonu ile gerekli anestezi derinliği sürdürmek için anestezi sağlanabilir.

Gerekli uygulama hızı hastalar arasında oldukça değişmektedir, fakat 9-15 mg/kg/saat doz aralığında genellikle istenen anestezi seviyesine ulaşılır. Daha küçük çocuklarda doz gereksinimleri daha yüksek olabilir.

ASA III ve IV olan hastalar için daha düşük dozlar tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Yoğun bakım sedasyonu

Yetişkinler

Yoğun bakımda ventilasyondaki hastaların sedasyonunu sağlamak için kullanıldığında, propofolün sürekli infüzyon ile verilmesi tavsiye edilmektedir. İnfüzyon hızı istenen sedasyon derinliğine göre ayarlanmalıdır. Çoğu hastada 0,3-4 mg/kg/saat propofol dozu ile yeterli sedasyon sağlanabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Propofol 16 yaşındaki ve daha küçük hastaların yoğun bakımdaki sedasyonu için endike değildir (Bkz. Bölüm 4.3).

Yoğun bakım ünitesinde propofolün hedef kontrollü infüzyon (TCI) sistemi üzerinden uygulanması tavsiye edilmez.

Özellikle yağ fazlalığı riski olabilecek hastalarda PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS uygulanırken, kan lipid düzeylerinin takip edilmesi tavsiye edilir. Takip esnasında yağın vücuttan atılmasının yetersiz olduğu tespit edilirse, PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS uygulaması uygun bir şekilde düzenlenmelidir. Eğer hasta aynı zamanda başka bir intravenöz lipid alıyorsa, PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS formülündeki infüze edilen lipid miktarı hesaba alınarak hastanın aldığı diğer lipidin miktarı azaltılmalıdır. 1 mL PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS 0,1 g yağ içermektedir.

Sedasyon süresi 3 günden fazlaysa lipidler tüm hastalarda izlenmelidir.

Yaşlılar

Sedasyon için PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS kullanıldığında infüzyon hızı da azaltılmalıdır. ASA derecesi III ve IV olan hastalar için daha düşük dozlar önerilmektedir. Yaşlı hastalarda kardiyopulmoner depresyona yol açabileceği için hızlı bolus uygulaması (tek ya da tekrarlayan) uygulanmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS, 16 yaşındaki ve daha küçük hastaların yoğun bakımdaki sedasyonu için kontrendikedir.

Diagnostik ve cerrahi prosedürlerde sedasyon

Yetişkinler

Cerrahi ve diagnostik prosedürlerde sedasyonu sağlamak için, dozlar ve uygulama hızları klinik cevaba göre ayarlanmalıdır. Bir çok hasta sedasyonun başlaması için 1-5 dakikada 0,5-1 mg/kg vücut ağırlığı propofole gereksinim duyar. Sedasyonun idamesi PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS infüzyonunun istenilen sedasyon seviyesine titrasyonu ile sağlanabilir. Bir çok hasta 1,5-4,5 mg/kg vücut ağırlığı/saat propofole gereksinim duyar. Eğer sedasyon derinliğinde hızlı bir artış istenirse, infüzyona bolus enjeksiyonu ile 10-20 mg propofol takviyesi yapılabilir. ASA derecesi III ve IV olan hastalarda daha düşük dozlarda PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'a gereksinim olabilir ve verilmiş hızının düşürülmesi gerekebilir.

Yaşlılar

Sedasyon için PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS kullanıldığında, infüzyon oranı veya hedef konsantrasyon azaltılmalıdır. ASA derecesi III ve IV olan hastalarda daha düşük doza gereksinim olabilir. Yaşlı hastalarda kardiyopulmoner depresyona yol açabileceği için hızlı bolus uygulaması (tek ya da tekrarlayan) uygulanmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS, 3 yaşından küçük çocuklarda cerrahi ve diagnostik prosedürler için önerilmemektedir.

3 yaşından daha büyük çocuklarda dozlar ve uygulama hızları gereken sedasyon derinliğine ve klinik cevaba göre ayarlanmalıdır. Çoğu pediyatrik hasta sedasyonun başlaması için 1-2 mg/kg vücut ağırlığı propofole ihtiyaç duyar. Sedasyonun idamesi PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS infüzyonunun istenilen sedasyon seviyesine titrasyonu ile sağlanabilir. Bir çok hasta 1,5-9 mg/kg/saat propofole gereksinim duyar.

ASA III ve IV hastalarda daha düşük dozlar gerekebilir.

Uygulama şekli

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un analjezik özellikleri yoktur ve bu nedenle PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'a genellikle ek analjezik ajanlar gereklidir.

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un spinal ve epidural anestezi ile ve yaygın kullanılan premedikasyon, nöromüsküler blokörler, inhalasyon ajanları ve anajezik ajanları ile ilişkili olarak kullanılması durumunda hiçbir farmakolojik uyumsuzluk ile karşılaşılmamıştır. Genel anestezinin bölgesel anestetik tekniklere ek olarak kullanılması durumunda PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un daha düşük dozlarına ihtiyaç duyulabilir. Rifampisin ile tedavi edilen hastalarda propofol ile anestezi sonrasında profund hipertansiyon bildirilmiştir.

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS seyreltilmemelidir. PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS, cam kaplar, plastik şırıngalar veya önceden PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS ile doldurulmuş şırıngalar ile seyreltilmemiş infüzyon için kullanılabilir.

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS, anestezi idamesi için kullanıldığında, infüzyon hızlarını kontrol etmek için şırınga pompaları veya volumetrik infüzyon pompaları gibi ekipmanlar ile kullanılması önerilir.

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS, infüzyonluk ya da enjeksiyonluk çözeltiler ile karıştırılmamalıdır. PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS enjeksiyon bölgesine yakın bir Y-seti ile aşağıdaki infüzyonlar uygulanabilir:

- %5'lik glukoz çözeltisi
- %0,9'luk sodyum klorür çözeltisi
- %0,18'lik sodyum klorürlü ve %0,4'lük glukoz çözeltisi

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS 3 yaşından küçük çocuklarda anestezi indüksiyonu idamesi ve cerrahi, rejyonal anestezi ile kombine olarak diagnostik ve cerrahi prosedürlerde sedasyon için önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda hastanın durumuna ve gerçekleştirilen anestezi tekniğine göre doz düşürülebilir.

Diğer:

Hipovolemik veya genel durumları stabil olmayan ve ASA III ve IV düzeyindeki hastalarda hastanın durumuna ve gerçekleştirilen anestezi tekniğine göre doz düşürülebilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS, propofol veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 6.1).

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS soya yağı içerir ve fıstık veya soyaya aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS yoğun bakımda 16 yaşında veya daha küçük çocuklarda sedasyonda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Propofol anestezi eğitimi almış doktorlar tarafından (veya, uygulanabilen yerlerde, yoğun

bakımdaki hastaların bakımı için eğitim almış doktorlar tarafından) uygulanmalıdır.

Hastalar sürekli izlenmeli ve hastanın hava yolunun açık tutulması, yapay ventilasyon, oksijen sağlanması ve diğer resüsitasyon işlemleri için gerekli ekipman sürekli hazır bulundurulmalıdır. Propofol cerrahi veya diagnostik prosedürü uygulayan kişi tarafından verilmemelidir.

Özellikle sağlık çalışanları tarafından yapılan propofol suistimali rapor edilmiştir. Diğer genel anesteziklerde olduğu gibi, hava yolu bakımı olmadan uygulanan propofol, ölümcül respiratuvar komplikasyonlar ile sonuçlanabilir.

Propofol cerrahi ve diagnostik prosedürlerde bilinç sedasyonu için uygulandığında, hastalar, hipotansiyon, hava yolu obstrüksiyonu ve oksijen desaturasyonunun erken işaretleri konusunda sürekli izlenmelidir.

Diğer sedatif ajanlarda olduğu gibi, propofol cerrahi prosedürler sırasında sedasyon için kullanıldığında, istemsiz hasta hareketleri gelişebilir. Hareketsizliğin gerekli olduğu prosedürler sırasında bu hareketler ameliyat edilen bölgeye zarar verebilir.

Propofol kullanımından sonra, hastanın tamamen uyandığından emin olmak için, hastanın taburcu edilmesine kadar, uygun bir süre gereklidir. Propofolün kullanımı çok nadiren, artan kas tonusu ile birlikte, postoperatif bilinçsizlik döneminin gelişmesi ile ilişkilendirilebilir.

Bundan önce uyanık bir dönem olabilir veya olmayabilir. Uyanma spontan olmasına rağmen, bilinçsiz bir hastaya uygun bir bakım uygulanmalıdır.

12 saatten sonra propofole bağlı bir bozukluk genelde tespit edilememektedir. Hastalara aşağıdakilerle ilgili bilgi verirken, propofolün etkileri, prosedürü, beraber uygulanan ilaçlar, yaş ve hastanın durumu dikkate alınmalıdır:

- Hastanın uygulamanın yapıldığı yerden refakatçi eşliğinde ayrılmasının tavsiye edilmesi,
- Araba kullanmak gibi, tehlikeli veya riskli işlere başlama zamanı,
- Sedatif etkili olabilen diğer ajanların kullanımı (örn: benzodiazepinler, opiatlar, alkol).

Diğer intravenöz anestezi ajanlarda olduğu gibi kalp, solunum, böbrek veya karaciğer bozukluğu olan veya hipovolemik ya da halsiz hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Propofol klirensi kan akışına bağlı olduğundan dolayı, eş zamanlı verilen, kardiyak outputu azaltan ilaçlar, aynı zamanda propofol klirensini de azaltır.

Propofolün vagolitik aktivitesi yoktur ve bradikardi (bazen şiddetli) ve ayrıca asistol raporları ile bağdaştırılmıştır. Özellikle vagal etkinin baskın durduğu veya propofolün bradikardi yapıcı diğer ajanlar ile birlikte kullanıldığı durumlarda, indüksiyon öncesinde veya anestezi idamesi sırasında intravenöz bir antikolinergik ajan uygulanması düşünülmelidir.

Diğer anestezi ve sedatif ajanlarda olduğu gibi, PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un uygulanmasından önce ve uygulandıktan sonra en az 8 saat boyunca hastalar alkol alınmaması konusunda bilgilendirilmelidir.

Operatif prosedürler için bolus uygulanması sırasında, akut pulmoner yetmezliği veya respiratuvar depresyonu olan hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır.

Örn. alkol, genel anestezi, narkotik analjezikler gibi santral sinir sistemi depresanların eş zamanlı kullanılması bu ilaçların sedatif etkilerini kuvvetlendirir. PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS parenteral uygulanan santral deprese edici ilaçlar ile kombine edilirse, şiddetli solunum ve kardiyovasküler depresyon gelişebilir. PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un analjezik ajanı takiben uygulanması tavsiye edilir ve doz hastanın cevabına göre dikkatlice titre edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Anestezi indüksiyonu sırasında, premedikasyon ajanlarının ve diğer ajanların dozuna ve kullanımına bağlı olarak hipotansiyon ve geçici apne görülebilir.

Anestezinin idamesi sırasında bazen, hipotansiyon, intravenöz sıvıların uygulanmasını ve PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un uygulanma hızının azaltılmasını gerektirebilir.

Propofol epileptik hastaya tatbik edildiğinde, konvülsiyon riski söz konusu olabilir.

Yağ metabolizması bozukluğu olan hastalarda ve lipid emülsiyonlarının dikkatli kullanılmasının gerektiği durumlarda dikkatli olunmalıdır.

Eğer propofol yağ yüklemesi sendromu için belirli risk altında olduğu düşünülen hastalara uygulanırsa, kan lipid seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir. Eğer izleme sırasında yağın yetersiz bir şekilde vücuttan temizlendiği görülürse, propofol uygulaması uygun bir şekilde ayarlanmalıdır. Eğer hastaya aynı zamanda farklı intravenöz lipid veriliyorsa, propofol formülasyonunun bir kısmı olarak infüze edilen lipid miktarını hesaba katarak, miktar azaltılmalıdır.

Elektrokonvülsif tedavi ile kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Diğer anesteziiklerde olduğu gibi, uyanma periyodu esnasında, seksüel disinhibisyon oluşabilir.

Pediyatrik popülasyon

Bu hasta popülasyonu tam olarak araştırılmadığı için, propofol kullanımı yenidoğan bebeklerde tavsiye edilmemektedir. Farmakokinetik veriler, yenidoğanlardaki klirensin, çok büyük bireysel farklılıklarla, oldukça azalmış olduğunu göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

Daha büyük çocuklar için tavsiye edilen dozların uygulanması ile, şiddetli kardiyovasküler depresyon ile sonuçlanan, rölatif doz aşımı oluşabilir

PROPOFOL% 2 MCT/LCT FRESENIUS'un 3 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmez.

16 yaşından daha küçük çocuklardaki sedasyon için propofolün etkililiği ve güvenliliği gösterilmemiştir.

Yoğun Bakım Ünitesi Yönetimine İlişkin Tavsiye Niteliğinde Açıklamalar

Yoğun bakım sedasyonu için propofol emülsiyon infüzyonlarının kullanımı ölüm ile sonuçlanabilecek metabolik bozuklukların ve organ sistem yetmezliklerinin konstellasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Aşağıdakilerin kombinasyonlarına ilişkin raporlar elde edilmiştir: Metabolik asidoz, rabdomiyoliz, hiperkalemi, hepatomegali, renal yetmezlik, hiperlipidemi, kardiyak aritmi, Brugada tipi EKG (ST-segment yükselmeli ve T-dalga çukurlu) ve genellikle inotropik destekleyici tedaviye yanıt vermeyen hızlı progresif kardiyak yetmezlik. Bu olayların kombinasyonu Propofol İnfüzyon Sendromu olarak adlandırılmaktadır. Bu olaylar çoğunlukla ciddi kafa yaralanmaları olan hastalarda ve yoğun bakım ünitesinde sedasyon için yetişkinlere önerilen yüksek dozajları alan solunum yolu sendromu olan çocuklarda görülmüştür.

Aşağıdakiler bu olayların gelişmesi için yüksek risk faktörleri olarak görülmektedir: dokulara iletilen oksijenin azalması; ciddi nörolojik yaralanma ve/veya sepsis; aşağıdaki farmakolojik ajanların bir veya birden fazlasının yüksek dozajları- vazokonstriktörler, steroidler, inotropikler ve/veya propofol (genellikle 48 saatten fazla 4 mg/kg/saat'ten yüksek dozlarda).

Reçete yazanların bu olaylar konusunda yukarıdaki risk faktörlerine sahip olan hastalarda dikkatli olmalı ve yukarıda bahsi geçen belirtiler geliştiğinde propofolün dozajını azaltmayı veya kesmeyi düşünmelidirler. Yoğun bakım ünitesinde kullanılan tüm sedatif ve terapötik ajanlar optimal oksijen iletimini ve hemodinamik parametreleri sağlamak için titre edilmesi gerekmektedir. İntrakraniyel basıncın arttığı hastalara bu tedavi modifikasyonları süresince serebral perfüzyon basıncını desteklemek için uygun tedavi verilmelidir.

Tedavi eden doktorlara, eğer mümkünse 4 mg/kg/saat dozajını aşmamaları hatırlatılmaktadır. Yağ metabolizması bozukluğu olan hastalarda ve lipid emülsiyonlarının dikkatli kullanılması gerektiği diğer durumlarda uygun bakım sağlanmalıdır. Propofolün aşırı yağ yükleme riski altında olduğu düşünülen hastalara uygulanması durumunda, hastanın kan lipid düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir. Yağın vücuttan yeterli bir şekilde atılmadığını gözlenirse propofol uygulaması buna göre ayarlanmalıdır. Eğer hasta başka intravenöz lipidi beraber alıyorsa propofol formülasyonunun bir parçası olarak infüzyonla verilen lipidin miktarını göz önünde bulundurmak adına miktarda bir azaltma yapılmalıdır.

İlave önlemler

Mitokondriyal hastalığı olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar ameliyat veya yoğun bakım ünitesi bakımı altında hastalıklarının alevlenmelerine karşı duyarlı olabilirler. Böyle hastalarda normotermi'nin sürdürülmesi, karbonhidrat ve iyi hidrasyonun sağlanması önerilmektedir. Mitokondriyal hastalık alevlenmesinin erken prezentasyonları ve "propofol infüzyon sendromu" benzer olabilir.

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS antimikrobiyal koruyucular içermemektedir ve mikroorganizma büyümesini destekler.

EDTA, çinko dahil metal iyonlarını şelatlar ve mikrobiyal büyüme oranlarını azaltır.

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un uzun süre kullanımı sırasında, özellikle yanık, diyare ve/veya majör sepsisi olanlar gibi çinko yetersizliğine yatkın hastalarda çinko takviyesi ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un aspire edildiği durumlarda, aseptik olarak steril bir şırıngaya çekilmeli veya flakon açıldıktan sonra sete verilmelidir. Uygulama gecikme olmadan yapılmalıdır. Hem PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS hem de infüzyon ekipmanı için infüzyon periyodu boyunca asepsis sağlanmalıdır. PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS hattına eklenen tüm sıvılar kanula yerine yakın olarak verilmelidir. PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS mikrobiyolojik filtre yoluyla uygulanmamalıdır.

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'u içeren tüm şırıngalar tek bir hastada tek kullanım içindir. Diğer lipid emülsiyonları için belirlenen kılavuzlara uygun bir şekilde propofolün tek bir infüzyonu 12 saati geçmemelidir. Prosedür sonunda veya 12. saatte, hangisi daha kısa sürüyor ise, hem propofol rezervuarı hem de infüzyon hattı atılmalı ve uygun bir şekilde yenilenmelidir.

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS ile anestezi indüksiyonu sırasında, enjeksiyon yerinde oluşan ağrıyı azaltmak için propofol emülsiyonundan önce lidokain enjekte edilebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Lidokain kalıtsal akut porfirisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her 100 ml'de 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermediği kabul edilebilir".

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Propofolün spinal ve epidural anestezi ile ve yaygın kullanılan premedikasyon, nöromusküler blok ilaçları, inhalasyon ajanları ve anajezik ajanları ile ilişkili olarak kullanılması durumunda hiçbir farmakolojik uyumsuzluk ile karşılaşılmamıştır. Genel anestezinin bölgesel anestetik tekniklere ek olarak kullanılması durumunda, PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un daha düşük dozlarına ihtiyaç duyulabilir. Rifampisin ile tedavi edilen hastalarda propofol ile anestezi sonrasında şiddetli hipertansiyon bildirilmiştir.

Premedikasyon ilaçları, inhalasyon ajanları, analjezik ajanlar gibi diğer MSS baskılayıcıları ile beraber uygulama PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un sedatif, anestezik ve kardiyorespiratuar depresan etkilerini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Fentanil verildikten sonra apne oranındaki artış ile PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS'un kandaki düzeyi geçici olarak artabilir.

Valproat alan hastalarda düşük propofol dozu ihtiyacı gözlenmiştir. Beraber kullanıldığında propofolün dozunda azaltma düşünülmelidir. Siklosporin alan hastalarda PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS gibi lipid emülsiyonları uygulandığında lökoensefalopati bildirilmiştir.

Suksemetonyum veya neostigmin tedavisinden sonra bradikardi ve kardiyak arrest gelişebilir.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Propofolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Propofol plasentadan geçer ve neonatal depresyona neden olabilir. Ancak, propofol indüklenmiş düşük sırasında kullanılabilir. Anestezi indüksiyonu için 2,5 mg/kg vücut ağırlığı ve idame için 6 mg/kg vücut ağırlığından daha yüksek dozlardan kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlarda yapılan çalışmalar propofolün düşük miktarlarda süte geçtiğini göstermiştir. Bu nedenle, propofol verilmesini takip eden 24 saat boyunca kadınlar emzirmemelidir. Bu süre içerisinde oluşan süt atılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve Makine Kullanma Yeteneği Üzerindeki Etkiler

Araba veya makine kullanımı gibi, yetenek gerektiren işlerin propofol kullanımdan sonra belli bir süre bozulabileceği konusunda hastalar uyarılmalıdır.

12 saatten sonra propofole bağlı bir bozukluk genelde tespit edilememektedir (lütfen Bölüm 4.4'e bakınız).

4.8 İstenmeyen Etkiler

Anestezinin veya sedasyonun indüksiyonu ve sürdürülmesi genellikle çok az eksitasyon ile düzgün bir şekilde sağlanır. En yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar, anestezi/sedatif bir ajanın hipotansiyon gibi farmakolojik olarak tahmin edilebilir yan etkileridir. PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS alan hastalarda gözlenen advers olayların doğası, şiddeti ve insidansı hastanın durumuna ve uygulanan operatif ve terapötik prosedüre bağlı olabilir

Advers etkilerin değerlendirilmesi, aşağıdaki görülme sıklıklarına dayanmaktadır:

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.)

Advers Reaksiyon Tablosu

Sistem-Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Etkiler
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Anafilaksi-anjiyoödem, bronkospazm, eritem ve hipotansiyon dahil olabilir.
Metabolizma ve Beslenme hastalıkları:	Bilinmiyor ⁽⁹⁾	Metabolik asidoz ⁽⁵⁾ , hiperkalemi ⁽⁵⁾ , hiperlipidemi ⁽⁵⁾
Psikiyatrik hastalıklar:	Bilinmiyor ⁽⁹⁾	Öforik ruh hali, ilaç suistimali ⁽⁸⁾
Sinir sistemi hastalıkları:	Yaygın	Uyanma periyodu süresince baş ağrısı
	Seyrek	Anestezi indüksiyonu, idame ve uyanma sırasında konvülsiyonlar ve opistotonus dahil epileptiform hareketler, baş dönmesi, titreme ve uyanma sırasında soğukluk hissi
	Çok seyrek	Postoperatif bilinç kaybı
	Bilinmiyor ⁽⁹⁾	İstemsiz hareketler
Kardiyak hastalıklar:	Yaygın	Bradikardi ⁽¹⁾ ve anesteziye başlangıç sırasında taşikardi
	Çok seyrek	Pulmoner ödem
	Bilinmiyor ⁽⁹⁾	Kardiyak aritmi ⁽⁵⁾ , kalp yetmezliği ^{(5), (7)}
Vasküler hastalıklar:	Yaygın	Hipotansiyon ⁽²⁾
	Yaygın olmayan	Tromboz ve flebit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:	Yaygın	Anestezi indüksiyonu esnasında geçici apne, öksürük, hıçkırık
	Bilinmiyor ⁽⁹⁾	Solunum depresyonu (doza bağlı)
Gastrointestinal hastalıklar:	Yaygın	Uyanma periyodu sırasında bulantı ve kusma
	Çok seyrek	Pankreatit
Hepato-bilier hastalıklar:	Bilinmiyor ⁽⁹⁾	Hepatomegali ⁽⁵⁾

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları:	Bilinmiyor ⁽⁹⁾	Rabdomiyoliz ^{(3), (5)}
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:	Çok seyrek	Uzun süreli uygulamasını takiben idrar renginde değişiklik
	Bilinmiyor ⁽⁹⁾	Renal yetmezlik ⁽⁵⁾
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Çok seyrek	Seksüel disinhibisyon
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:	Çok yaygın	İndüksiyonda lokal ağrı ⁽⁴⁾
	Çok seyrek	Kazara ekstrasvasküler uygulamayı takiben doku nekrozu ⁽¹⁰⁾
	Bilinmiyor ⁽⁹⁾	Kazara ekstrasvasküler uygulamayı takiben lokal ağrı, şişme
Araştırmalar	Bilinmiyor ⁽⁹⁾	Brugada-tipi EKG ^{(5), (6)}
Yaralanma zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar:	Çok seyrek	Post-operatif ateş

⁽¹⁾ Şiddetli bradikardiler seyrek. Asistole kadar ilerlemesi ile ilgili izole vakalar rapor edilmiştir.

⁽²⁾ Bazen hipotansiyon intravenöz sıvıların uygulanmasını ve propofolün uygulanma hızının azaltılmasını gerektirebilir.

⁽³⁾ Yoğun bakım ünitelerinde propofol sedasyon için 4 mg/kg/saatten fazla dozda verildiğinde, çok seyrek rabdomiyoliz ile ilgili raporlar alınmıştır.

⁽⁴⁾ Önkoldaki geniş damarları ve antecubital fossayı kullanarak azaltılabilir. PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS ile lokal ağrı ayrıca eşzamanlı lidokain enjeksiyonu ile azaltılabilir.

⁽⁵⁾ "Propofol infüzyon sendromu" olarak rapor edilen bu olayların kombinasyonu, sık sık bu olayların gelişmesi için bir çok risk faktörüne sahip, şiddetli bir şekilde hasta olanlarda görülebilir (daha detaylı bilgi için bölüm 4.4'e bakınız).

⁽⁶⁾ Brugada-tipi EKG – EKG'de yükselmiş ST-segmenti ve coved (çadır tipi) T-dalgası

⁽⁷⁾ Yetişkinlerde hızlı ilerleyen kardiyak yetmezlik (bazı vakalarda ölüm ile sonuçlanan). Bu vakalarda kardiyak yetmezlik genelde inotropik destekleyici tedaviye cevap vermemiştir.

⁽⁸⁾ İlaç suistimali, özellikle sağlık çalışanları tarafından

⁽⁹⁾ Mevcut klinik çalışma verilerinden tahmin edilemediği için bilinmemektedir.

⁽¹⁰⁾ Doku canlılığının bozulmuş olduğu nekroz bildirilmiştir.

Distoni/diskinezi bildirilmiştir.

Lokal

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS anestezisinin indüksiyon fazında oluşan lokal ağrı, lidokainin beraber uygulanması ile ve önkolun ve antekübital fossanın büyük damarların kullanılması ile en aza indirilebilir. Tromboz ve flebit nadirdir. Kazara klinik ekstrasvazasyon ve hayvan çalışmaları minimal doku reaksiyonu göstermiştir. Hayvanlarda intra-arteriyel enjeksiyon lokal doku etkilerini indüklememiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlara 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 09).

4.9 Doz Aşımı ve Tedavisi

Kazara doz aşımının kardiy-respiratuvar depresyona neden olması muhtemeldir. Solunum depresyonu oksijenli yapay ventilasyon ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler depresyonda hastanın bacaklarını yukarıya kaldırmak gerekebilir ve, eğer kardiyovasküler depresyon şiddetli ise, plazma genişletici ve uyarıcı ajanların kullanımını gerektirebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Diğer farmakoterapötik grup: genel anestezikler.

ATC kodu: N01A X10

Etki mekanizması

Propofol (2,6-diizopropilfenol) yaklaşık 30 saniyelik hızlı etki başlangıçlı, kısa etkili bir genel anestetik ajandır. Diğer tüm genel anestezikler gibi etki mekanizması az anlaşılmıştır. Ancak propofolün sedatif/anestetik etkisini ligand kapılı GABA_A reseptörleri yolu ile nörotransmitter GABA'nın inhibitör fonksiyonunun pozitif modülasyonu ile gösterdiği düşünülmektedir.

Farmakodinamik özellikleri

Genel olarak anestezinin indüksiyonu ve idamesi için propofol uygulandığında ortalama arteriyel kan basıncında düşüş ve kalp atış hızında küçük değişiklikler gözlenmiştir. Ancak idame sırasında hemodinamik parametreler görece olarak stabil kalmaktadır ve beklenmeyen hemodinamik değişim insidansı düşüktür.

Her ne kadar propofol uygulanmasını takiben ventilatuar baskılanma görülebilirse de etkiler kalitatif olarak diğer intravenöz anestetik ajanlarınkine benzerdir ve klinik pratikte rahat bir şekilde yönetilebilir.

Propofol serebral kan akışını, intrakraniyal basıncı ve serebral metabolizmayı azaltır. İntrakraniyal basınçtaki düşüş, başlangıçta intrakraniyal basıncı artmış hastalarda daha yüksektir.

Klinik etkinlik ve güvenlik

Anesteziden uyanma genellikle hızlıdır ve zihin açıktır, baş ağrısı ve post-operatif mide bulantısı ve kusma insidansı düşüktür.

Genel olarak propofol ile anestezinin arkasından, inhale edilen ajanlarla anestezinin arkasından olduğundan daha az post-operatif mide bulantısı ve kusma görülür. Bu durum propofolün azalmış emetik potansiyeli ile ilişkili olabileceğine ilişkin kanıt bulunmaktadır.

Propofol, klinik olarak görülebilecek konsantrasyonlarda adrenokortikal hormonların sentezini inhibe etmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda propofole dayalı anestezinin süresine ilişkin sınırlı çalışmalar, 4 saate kadar güvenlilik ve etkililiğin değişmediğini belirtmektedir. Literatürde yer alan kanıtlar, çocuklarda

propofolün güvenlik ve etkinlikte değişim olmadan uzayan prosedürlerde kullanıldığına ilişkin kanıtlar sunmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Propofol anestezinin idamesini sağlamak için kullanıldığında, kan konsantrasyonları asemptomatik olarak verilen uygulama hızı için kararlı durum değerine ulaşır.

Dağılım:

Propofol iyi bir şekilde dağılım gösterir ve vücuttan hızlı bir şekilde temizlenir (toplam vücut kleransı 1,5-2 litre/dakikadır).

Eliminasyon:

Bolus bir dozun uygulanmasının veya infüzyonun durdurulmasının ardından propofol konsantrasyonlarındaki düşüş, çok hızlı dağılım (yarılanma ömrü 2-4 dakika), hızlı eliminasyon (yarılanma ömrü 30-60 dakika) ve propofolün zayıf perfüze olduğu dokulardan yeniden dağılımını temsil eden daha yavaş bir final fazlı, 3 kompartmanlı açık model ile tanımlanabilir. Klirens, çoğunlukla kan akışına bağlı olduğu karaciğerde metabolik prosesler yoluyla, idrar ile atılan propofolün ve karşılık gelen kinolün inaktif konjugatlarını oluşturmak için olmaktadır.

İntravenöz tek 3 mg/kg dozundan sonra propofol klirensi/kg vücut ağırlığı yaş ile aşağıdaki gibi artmıştır: Medyan klirens <1 aylık (n=25) (20 mL/kg/dk) neonatlarda, daha büyük çocuklara kıyasla (n=36, yaş aralığı 4 ay-7 yaş) belirgin olarak daha düşüktür. Ayrıca neonatlarda bireyler arası değişkenlik belirgindir (3,7-78 mL/kg/dk aralığında). Büyük bir değişkenlik gösteren bu sınırlı çalışma verileri sebebiyle bu yaş grubu için doz önerisi verilememektedir.

Daha büyük çocuklarda tek 3 mg/kg bolusdan sonra medyan propofol klirensi yetişkinlerdeki 23,6 mL/dk/kg'a (n=6) karşılık 37,5 mL /dk/kg (4-24 ay) (n=8), 38,7 mL /dk/kg (11-43 ay) (n=6), 48 mL /dk/kg (1-3 yaş) (n=12), 28,2 mL /dk/kg (4-7 yaş) (n=10).

Doğrusal/doğrusal olmayan durum:

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESSENIUS'un önerilen infüzyon hızı aralığı boyunca farmakokinetiği lineerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlarda yapılan çalışmalara ilişkin yapılan yayınlar, hızlı beyin gelişmesi veya sinaptogenez süreci boyunca anestetik ajanların kullanımının gelişen beyinde yaygın olarak nöronal ve oligodendrosit hücre kaybı ve sinaptik morfoloji ve nörogenezde değişimler ile sonuçlandığını göstermektedir. Türler arası karşılaştırmalara dayanarak bu değişikliklere hassasiyet penceresinin, yaşamın ilk birkaç ayı boyunca ilk trimesterdeki maruziyet ile ilişkili olduğu ancak insanlarda yaklaşık 3 yaşına kadar uzayabileceği düşünülmektedir.

Neonatal primatlarda anestezi için hafif bir ameliyat noktası oluşturan 3 saatlik anestetik

rejimine maruziyetin nöronal hücre kaybı ile ilişkilendirilmediği ancak 5 saat ve daha uzun tedavi rejimlerinin nöronal hücre kaybını artırdığı gözlenmiştir. Fetal ve neonatal kemirgenlerde ve primatlardaki veriler, nöronal ve oligodendrosit hücre kayıplarını öğrenme ve hafızada hafif ancak uzun süren kognitif bozukluklar ile ilişkilendirmiştir. Bu prelinik bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir ve prelinik verilerin önerdiği şekilde sağlık personeli prosedür ihtiyacı olan 3 yaşından küçük çocuklarda ve hamile kadınlarda uygun anestezinin faydalarını potansiyel risk ile dengelemelilerdir. Propofol yaygın klinik deneyimin bulunduğu bir ilaçtır. Reçete yazanların ihtiyacı olan bilgiler Kısa Ürün Bilgisinin farklı yerlerinde sağlanmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Soya fasulyesi yağı, rafine
Orta zincirli trigliseridler
Saflaştırılmış yumurta fosfatidleri (tavuk yumurtası kullanılarak üretilir)
Gliserol
Oleik asit
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS diğer ilaçlar ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Orijinal ambalajında ürünün raf ömrü 36 aydır.

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS içeren uygulama sistemleri, ürünün açılmasından 12 saat sonra yenisi ile değiştirilmelidir. Ürün açıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, ağzı ALU kapüşonlu kırmızı plastik flip-off kapak ile kapatılmış, gri bromobütil kauçuk tıpalı, 50 mL emülsiyon içeren Tip II renksiz cam flakon

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

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS ile enjeksiyonluk 50 mg/ml (% 5) glukoz çözeltisi veya enjeksiyonluk 9 mg/ml sodyum klorür çözeltisi veya enjeksiyonluk 1,8 mg/ml (% 0,18) sodyum klorür çözeltisi ve enjeksiyonluk 40 mg/ml (% 4) glukoz çözeltisi ile birlikte uygulanmasına enjeksiyon bölgesine yakın bir yerden Y konektörü ile verilebilir.

PROPOFOL %2 MCT/LCT FRESENIUS diğer infüzyonluk veya enjeksiyonluk solüsyonlarla karıştırılmamalıdır.

Tek kullanımlıktır. Kullanılmayan kısım imha edilmelidir.

Kullanmadan önce iyice çalkalayınız.

Ürün çalkalandıktan sonra iki faz görülürse tıbbi ürün kullanılmamalıdır.

Yalnız hasar görmemiş ambalajlardaki homojen ürünler kullanılmalıdır.

Kullanılmadan önce kauçuk membran bir alkol speyi veya alkole batırılmış bir çubukla Temizlenmelidir. Ambalajlar kullandıktan sonra imha edilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine" uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İDE İlaç Ruhsatlandırma, Biyofarmasötik, Danışmanlık,
Eğitim ve Mümessilik Hizmetleri, Dış Tic., İth.-İhr. Ltd. Şti.
Söğütözü Mah. 2176. Cad.
Platin Tower Apt. No:7/42
06530 Çankaya / Ankara
Tel : (0 312) 426 29 29
Fax : (0 312) 426 33 44

8. RUHSAT NUMARASI:

2023/236

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.06.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ