



Bionorica®

Burun tıkanıklığı? Sinüzit? Sinupret®



Bionorica®

Sinupret® Forte Kaplı Tablet

Ağız yolu ile alınır.

20 Tablet



- mukusun atılmasını kolaylaştırır,
- burnu açar,
- ağrıyı giderir.¹

Bilimsel Çalışma Özeti

www.bionorica.com.tr



Bionorica®

Sinupret® –

burun ilacı

- mukusun atılmasını kolaylaştırır,
- burnu açar,
- ağrıyı giderir.



Sinupret® paranasal sinüslerin akut ve kronik enflamasyonunda kullanılan geleneksel bitkisel tıbbi üründür. Sinupret®'in her formunda bulunan tıbbi olarak etkin madde, centiyane kökü, mine otu, mürver çiçeği, kuzukulağı ve çanak yaprakları ile birlikte çuha çiçeğinden üretilen, beş bileşenli ve benzersiz sabit bir kombinasyondur.



Centiyan kökü

Mine otu

Mürver çiçeği

Kuzukulağı

Çuha çiçeği



Sinupret® – akut ve kronik sinüzitte anlamlı düzeyde etkilidir

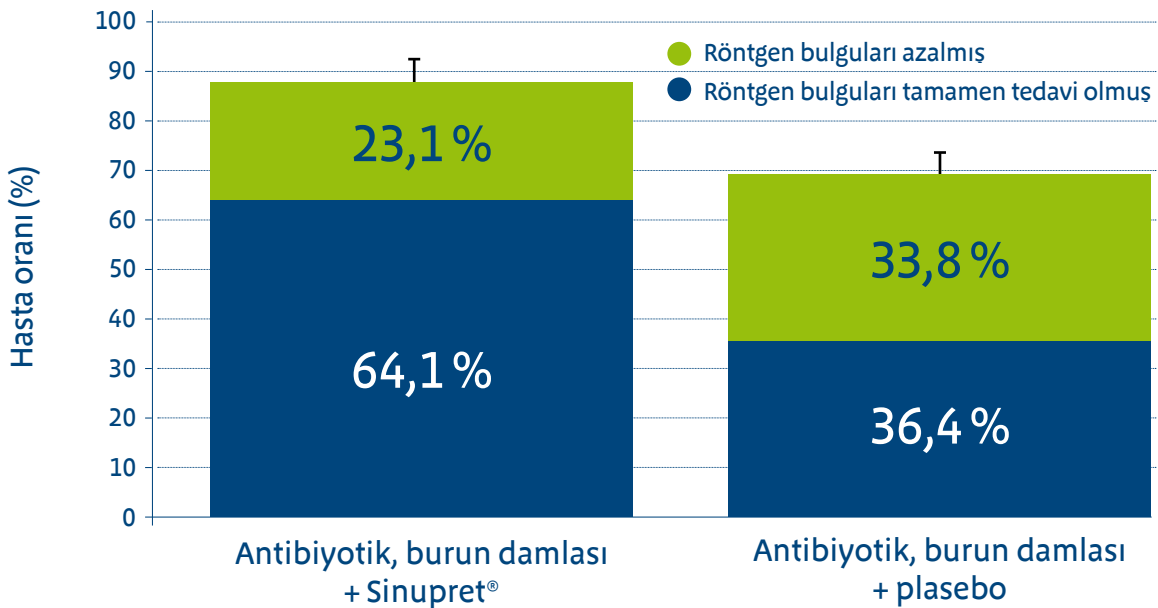
Sinupret® Forte kaplı tabletin klinik etkililiği yetişkinlerde test edilmiş ve adjuvan tedavili ve adjuvan tedavisiz çeşitli randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmalarda ve aktif kontrollü çalışmalarda aktif referans ürünler ile karşılaştırılmıştır. Çok merkezli, kontrollü, büyük bir gözlemsel çalışmada çocuklarda etkililiği ve mükemmel tolere edilebilirliği kaydedilmiştir.

Akut (n = 160) veya kronik (n = 17) sinüzitli 177 hastada yapılan randomize, plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada Sinupret® ile yapılan ek tedavinin terapötik faydaları incelenmiştir. Tüm hastalara dekonjestan burun damlası ve antibiyotik verilmiştir. Ayrıca katılımcılar günde 3x1 kaplı tablet dozunda Sinupret® veya bir plasebo almıştır.

14 günlük tedaviden sonra, röntgen sonuçları hastaların %64'ü için negatif olup aktif tedavi grubundaki katılımcıların %23,1'inin röntgen bulgularında iyileşme gözlenmiştir. Plasebo grubunda bu değerler sırasıyla sadece %36,4 ve %33,8'dir.

Sinupret® tedavisi, akut rinosinüzitte dekonjestan etkili burun damlası ve antibiyotik gibi tedavilerin başarı oranını önemli ölçüde artırabilir (Neubauer N. ve ark., 1994).

Sinupret® antibiyotik tedavisini optimize eder



Şekil 1: 14 günlük tedaviyi takiben nihai muayeneden elde edilen röntgen sonuçları (Neubauer N. ve ark., 1994'ten sonra değiştirilmiştir).



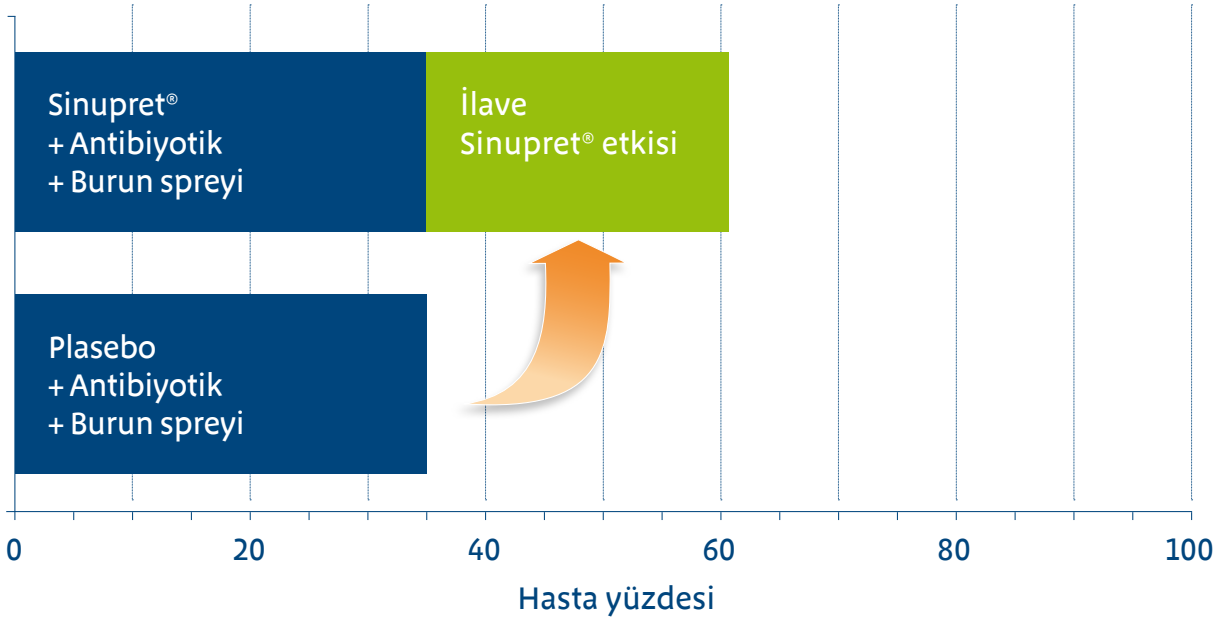
Bir meta-analizde, yaklaşık 900 hastanın bulunduğu bir veri tabanında akut veya kronik rinosinüzit endikasyonları ile ilgili yapılmış çeşitli kontrollü çalışmalar değerlendirilmiştir (Melzer J. ve ark., 2006).

Sinupret®'in (kaplı tablet ve damla) farklı formülasyonları ile yapılmış 2 plasebo kontrollü çalışmadan (Neubauer N. ve ark., 1994 ve Berghorn K. ve ark., 1990, yayınlanmamış rapor) toplanan veriler, fitoterapötik ajanın, akut rinosinüzit semptomlarını hafiflettiğini ve iyileşmeyi desteklediğini göstermektedir.

Her iki çalışmada toplam 319 akut rinosinüzitli hasta, antibiyotik (amoksisilin) ve dekonjestan burun damlası (deksametazon) tedavisi almıştır. Ayrıca 159 hasta 14 gün boyunca tablet veya damla formunda Sinupret® almıştır (= aktif tedavi grubu). Geriye kalan 160 hasta ise plasebo almıştır (= kontrol grubu).

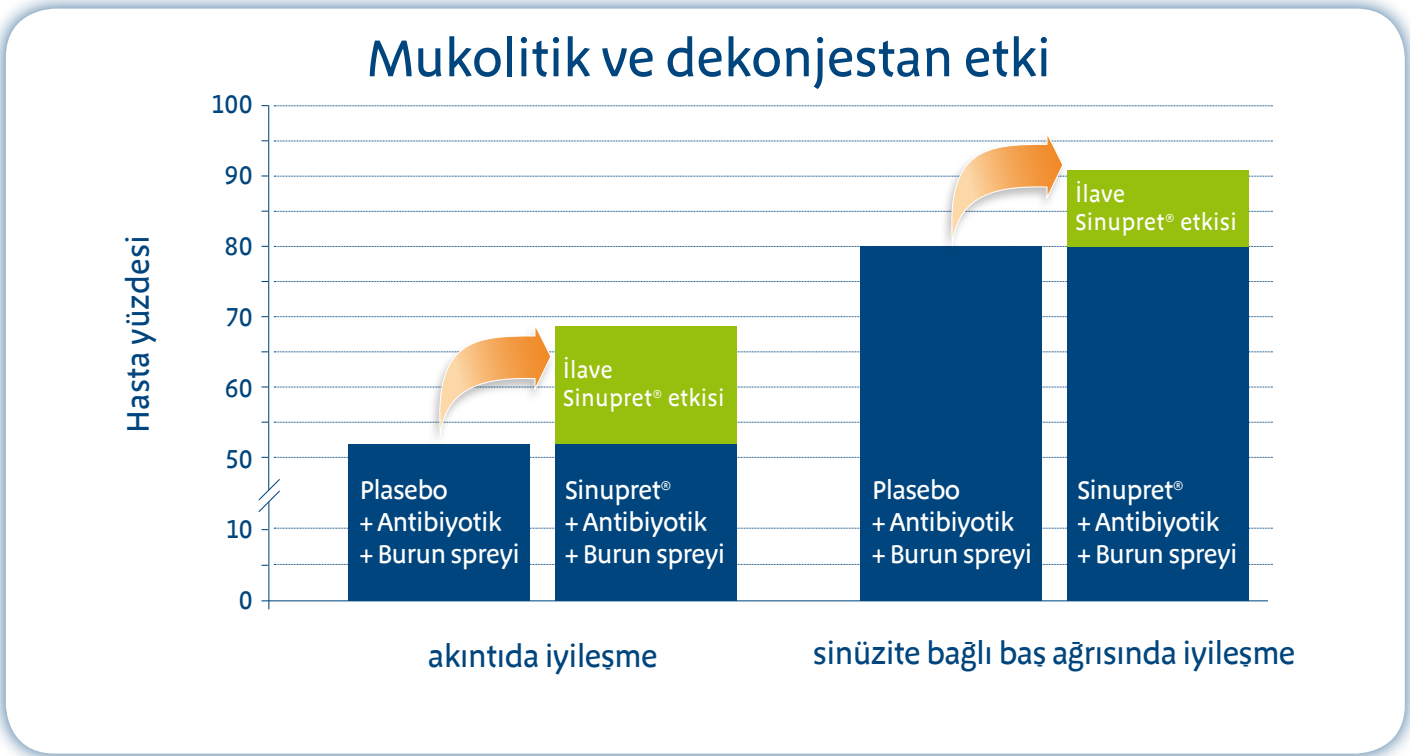
Toplanan verilerin analizinin primer sonlanım noktası, hastaların kendi durumlarını subjektif olarak değerlendirmesidir: 'tamamne tedavi olmuş', 'iyileşmiş' veya 'değişmemiş'.

Hasta değerlendirmesi "tedavi olmuş"



Şekil 2: İki plasebo kontrollü çalışmadan akut rinosinüzit ile ilgili toplanan veriler. Primer sonlanım noktası 'Hasta değerlendirmesi': 14 günlük tedaviden sonra, aktif tedavi grubundaki hastaların %61,1'i 'tedavi olduğunu' belirtirken, kontrol grubunda bu oran sadece %34,5'tir. (Melzer J. ve ark., 2006'dan sonra değiştirilmiştir).

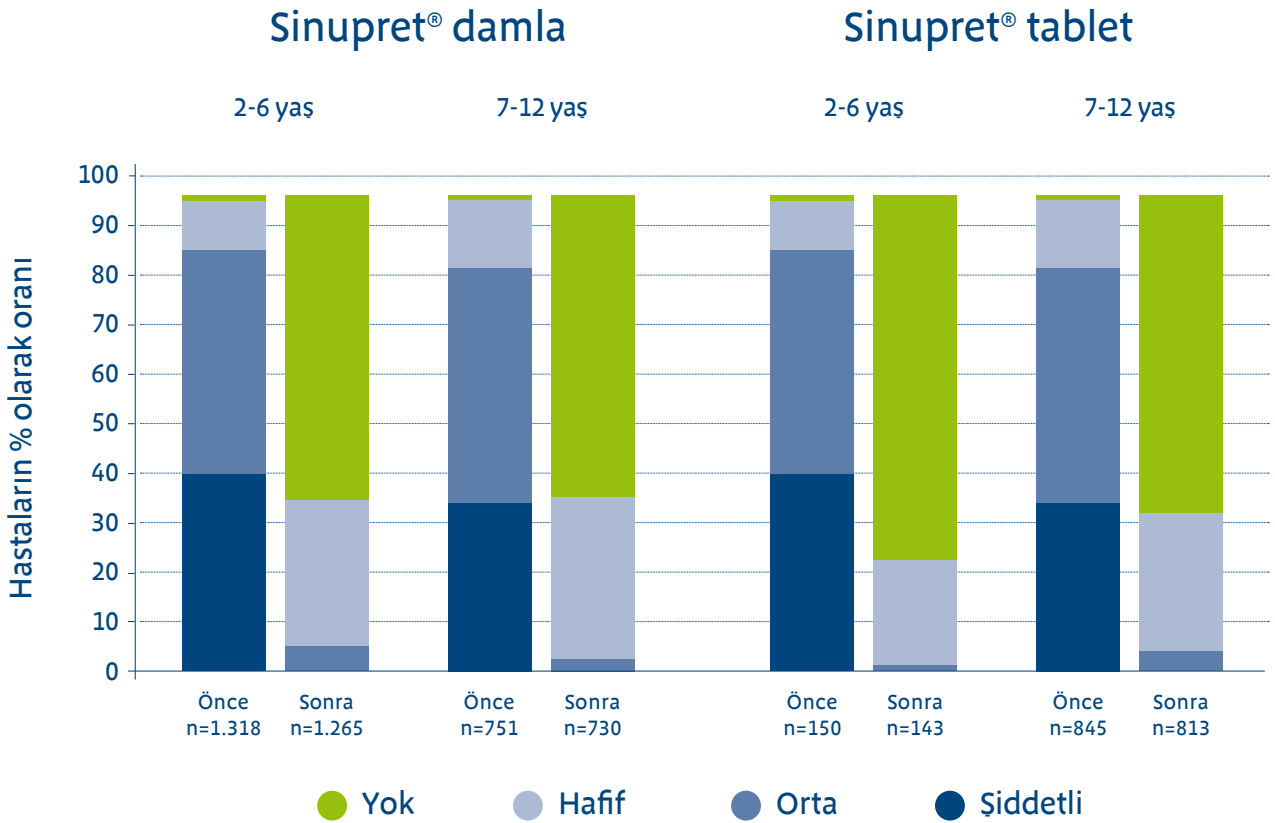
Çalışmada, mukus atılmasını kolaylaştırma ve sinüzite bağlı baş ağrısının iyileştirilmesi de dahil olmak üzere çeşitli objektif ve sübjektif semptomlar sekonder çalışma noktası olarak tanımlanmıştır.



Şekil 3: İki plasebo kontrollü çalışmadan akut rinosinüzit ile ilgili toplanan veriler. Sekonder çalışma noktaları 'akıntıda iyileşme' ve 'sinüzite bağlı baş ağrısında iyileşme': Sinupret® ile yapılan 14 günlük tedaviden sonra her iki sonlanım noktası için, aktif tedavi grupları plasebo grubuna kıyasla iyileşmede belirgin bir üstünlük göstermiştir (Melzer J. ve ark., 2006'dan sonra değiştirilmiştir).



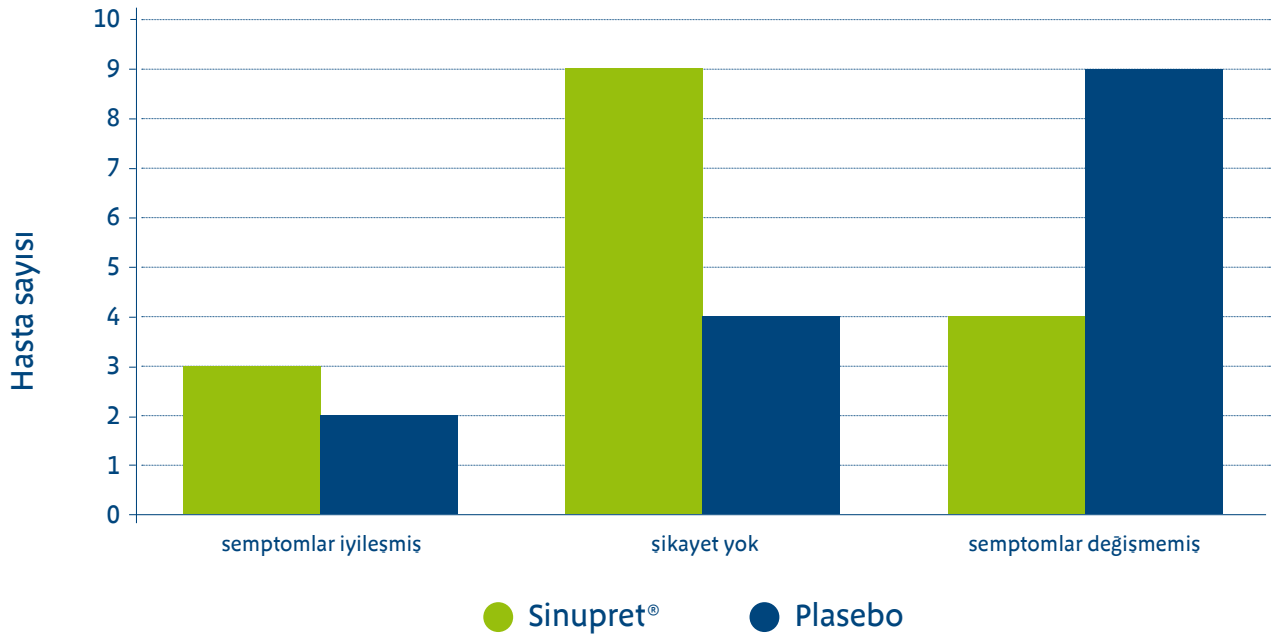
Çok merkezli, girişimsel olmayan bir çalışmada, 2 - 12 yaş arası akut rinosinüzitli **3.109 çocuk Sinupret®** ile tedavi edilmiştir. 12 güne kadar uzayan süre boyunca, çocuklar yaşlarına uygun dozlarda Sinupret® damla veya Sinupret® tablet almıştır. Ayrıca, çocukların %43,8'i burun damlası ve %14,8'i antibiyotik almıştır. Yüz ağrısı/baş ağrısı, nazofarengeal sekresyon, burun solunumunda bozulma, ses kısıklığı ve öksürük semptomlarındaki değişiklikler incelenmiştir. Etkililik ve tolere edilebilirlik de doktor tarafından global olarak değerlendirilmiştir. Tüm semptomlar, Sinupret®'in her iki dozaj formu ile yapılan tedavi sonunda neredeyse tamamen giderilmiştir. Doktorların % 88'i, Sinupret® ile "çok iyi" ve "iyi" bir etkililiği doğrulamıştır (Biebach K. ve ark., 2004).



Şekil 4: 'Burun tıkanıklığı' semptomunun iyileştirilmesi. Sinupret®'in her iki dozaj formu da her iki yaş grubunda bu şikayette önemli bir iyileşme sağlamıştır. 'Baş ağrısı' semptomu için karşılaştırılabilir bir çalışma sonucu elde edilmiştir (Biebach K. ve ark., 2004).

Kronik sinüzitli 31 hasta üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada, paranazal sinüslerin radyolojik olarak kanıtlanmış enflamasyonu, 7 gün boyunca günde Sinupret® 3x1 kaplı tablet ile yapılan monoterapiden sonra aktif tedavi grubunda önemli oranda daha fazla azalmıştır ($p < 0.05$). Çalışmanın başlangıcında baş ağrısı olan hastalarda, çoğunlukla bir haftalık Sinupret® tedavisinin ardından bu semptom ortadan kalkmıştır ($p < 0.05$) (Richstein A. ve ark., 1980).

Tüm semptomların değerlendirilmesi



Şekil 5: Sinupret®'in 7 günlük kullanımından sonra plaseboya kıyasla tüm semptomların değerlendirilmesi (Richstein A. ve ark., 1980).

Kimyasal sentetik mukolitiklere kıyasla, Sinupret®'in etkililiği ile ilgili kontrollü çalışmalardan elde edilen ilave sonuçlar, Sinupret® tedavisinin eşdeğerliğini veya üstünlüğünü göstermiştir.

Özet

Sinupret®'in klinik etkililiği; adjuvan tedavili ve adjuvan tedavisiz randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmalarda, aktif referans maddelere kıyasla kontrollü çalışmalarda ve büyük, çok merkezli, kontrollü bir gözlemsel çalışmada incelenmiştir. Sinupret®'in plasebodan daha etkili ve en azından aktif referans maddeler kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır. Sinupret® uygulanması dekonjestan burun damlası ve antibiyotik gibi diğer ilaçların etkililiğini artırır.



Sinupret® - rinosinüzite karşı etkili, 5 bitkiden oluşan kombinasyon

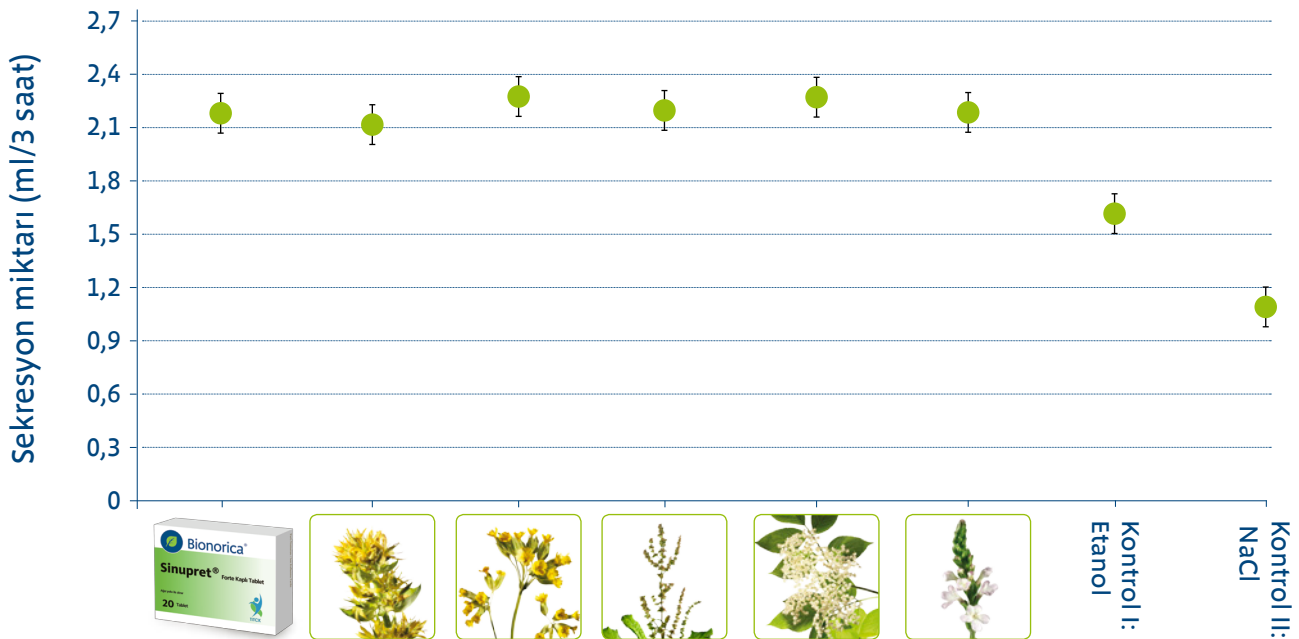
Mine otu, centiyan kökü, kuzukulağı, mürver çiçeği ve çuha çiçeğinin eşsiz kombinasyonunu içeren Sinupret®, akut ve kronik sinüzitte tedavi hedeflerine ideal bir şekilde uyarlanmış geniş spektrumlu bir aktiviteyle öne çıkmaktadır. Sinupret® mukolitik, antiinflamatuvar ve dolayısıyla dekonjestan etkilere sahiptir. Mukoliz, fizyolojik sekresyon viskozitesini hedefler ve mukusun temizlenmesini destekler. Antiinflamatuvar etki, mukozal enflamasyona bağlı şişliği azaltır. Ostiumlar yeniden temizlenir, paranasal sinüslerin boşaltılması ve havalandırılması iyileştirilir.

Sinupret®'in bu iki etkisi antimikrobiyal bir bileşen ile güçlendirilir: Sinupret® yalnızca semptomları hafifletmekle kalmaz; aynı zamanda antiviral ve antibakteriyel etkileri sayesinde rinosinüzitin viral ve bakteriyel nedenleri ile de savaşır (İsmail C. ve ark., 2005; Virgin F. ve ark., 2010; Glatthaar-Saalmüller B. ve ark., 2011).

Mukolitik/mukokinetik etki

Sinupret® ile birkaç saat içinde mukolitik performansta meydana gelen doza bağlı artış, 1980'lerde, diğerlerinin yanı sıra, hem bitmiş tıbbi ürün hem de içerdiği ayrı ayrı ilaçlar için tavşanlarda yerleşik hayvan modelinde (Perry ve Boyd testi) gösterilmiştir (Chibanguza G. ve ark., 1984). Bu modelde, belirli bir sürede üretilen mukus hacmi kaydedilir. Etki mekanizmasının, bir gastropulmoner refleksin tetiklenmesi (örneğin, çuha çiçeğinden elde edilen saponinler ve centiyan kökünden elde edilen bileşikler aracılığıyla) ve bunun sonucunda submukozal bezlerin seröz bez hücrelerinde sekresyonun aktive edilmesi olduğu kabul edilir.

Perry & Boyd modeliyle ölçülen mukolitik aktivite (Chibanguza G. ve ark., 1984)



Şekil 6: Perry ve Boyd modeliyle ölçülen Sinupret® ve içeriğindeki bitkilerin mukolitik etkisi (Chibanguza G. ve ark., 1984).

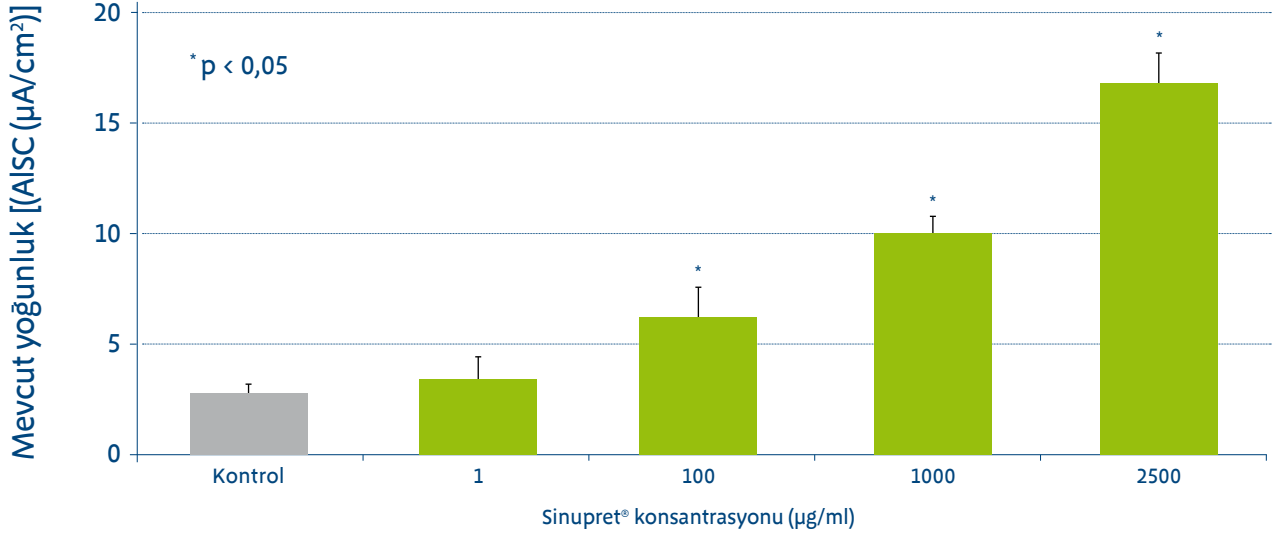
Viral bir enfeksiyonda, solunum yollarının mukus salgısında değişiklikler meydana gelir; böylece mukosiliyer klerens işlevi bozulur. Ünlü profesyonel 'Laringoskop' dergisinde yayınlanan yeni bir çalışmada, bağımsız bir ABD araştırma grubu, Sinupret®'in, solunum epitelyumunun en önemli klorür iyon kanalını (CFTR kanalı) stimüle ederek mukosiliyer klerensin sınırlı işleyişini aktive ettiğini göstermiştir (Virgin F. ve ark., 2010). Sinupret®'in etkisi altında daha güçlü bir şekilde ortaya çıkan klorür iyonları su moleküllerini pasif olarak beraberinde getirir. Bu durum, katı fazın hidrasyonuna neden olur; böylece mukus 'sıvılaştırılır' ve yeniden fizyolojik viskoziteye sahip olur. Mukosiliyer klerens tekrar işlev görebilir. Etki doza bağlıdır. Bu etki mekanizmasından sorumlu olduğu düşünülen madde grubu, Sinupret®'te mevcut olan biyoflavonoidlerdir.



Şekil 7: Klorür iyonu akışının Sinupret®'te bulunan biyoflavonoidlerle stimüle edilmesi. Sonuç olarak, katı fazın hidrasyonu artar ve mukosiliyer klerens tekrar işlev görebilir.



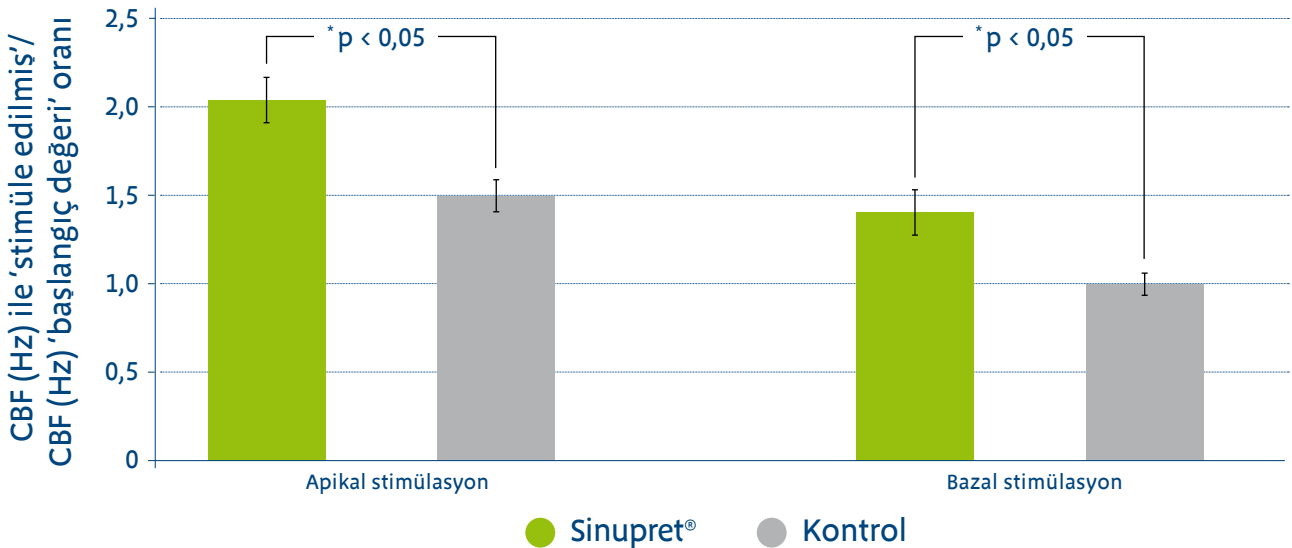
Sinupret® dozaja bağlı olarak klorür sekresyonunu artırır



Şekil 8: Klorür iyonu sıvısının artan konsantrasyonlarda Sinupret® (DMSO (dimetilsülfoksit) içinde çözülmüş tabletler) ile stimüle edilmesi, Kontrol: DMSO. Mevcut yoğunluktaki değişiklikler, klorür iyonu akışının neden olduğu Isc ile ölçülür (Virgin F. ve ark., 2010'dan sonra değiştirilmiştir).

Mukolitik etki ile birlikte, mukokinetik etkiler viskoz mukusun hızlı ve etkili bir şekilde uzaklaştırılmasını destekler. İn vitro bir deneyde, hücreler apikal veya bazal olarak Sinupret® ile stimüle edildiğinde, fare burun epitel hücrelerinin siliyer vuruş frekansı (CBF), kontrol grubuna kıyasla önemli oranda artmıştır. Biyo flavonoidler bu süreçten de sorumludur (Zhang S. ve ark., 2010).

Sinupret® siliyer vuruş frekansını önemli oranda artırır



Şekil 9: Sinupret® (DMSO (Dimetilsülfoksit) içinde çözülmüş tablet) aracılığıyla siliyer vuruş frekansında önemli artış, kontrol: DMSO (Zhang S ve ark., 2010'dan sonra değiştirilmiştir).

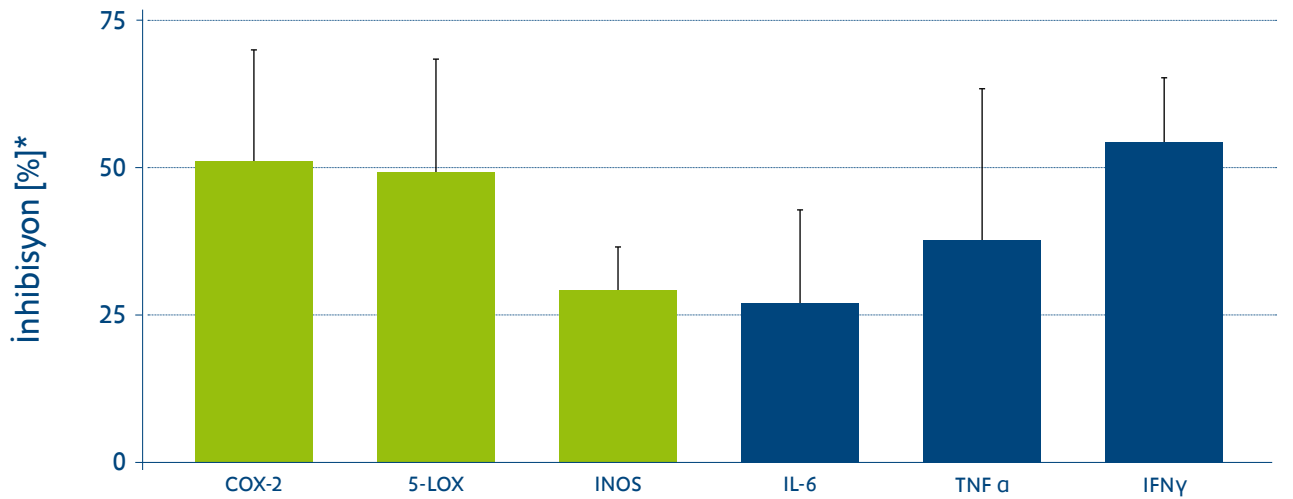
Antiinflamatuvar/dekonjestan etki

İn vitro testlerde, Sinupret®'in çeşitli enflamasyon araçlarını ve proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği saptanmıştır. Sinupret®'in, arasıdonik asit metabolizmasındaki iki önemli enzim olan siklooksijenaz 2 (COX-2) ve 5-lipoksijenazı (5-LOX) inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu enzimlerin inhibisyonu, daha az miktarda prostaglandin ve lökotrien sentezlenmesine neden olur. Sinupret®'in inhibe edici etkisi, her iki enzim için yaklaşık %50'dir (sırasıyla kullanılan pozitif kontrollere istinaden).

İndüklenebilir azot monoksit sentaz (iNOS), makrofaj ve diğer bazı yapılarda yer alan azot monoksit (NO) oluşumunu katalize eder. İNOS, lipopolisakkaritler (LPS), endotoksinler veya çeşitli proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir. Oluşan NO, patojenlerin öldürülmesini destekler. Sinupret®'in inhibe edici etkisi iNOS'a yaklaşık %28 oranında katkıda bulunur.

Ek olarak, Sinupret® in vitro testlerde proinflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktörü-alfa (TNF α), interlökin 6 (IL-6) ve interferon-gama (IFN γ) konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Buna karşılık, bu enflamasyon araçları, COX-2 ve 5-LOX enzimlerini olumlu yönde etkiler. Dolayısıyla proinflamatuvar sitokinlerin azalması, prostaglandin ve lökotrien sentezinin inhibisyonuna katkıda bulunur. Sinupret®'in inhibe edici etkisi proinflamatuvar sitokinler için %25-50'dir (Kaynak: kurum içi veriler, Bionorica SE).

Sinupret® çeşitli enflamasyon araçlarını inhibe eder



*COX-2, 5-LOX, iNOS: pozitif kontrollere göre

Şekil 10: İn vitro testler güçlü antiinflamatuvar etkiyi doğrulamaktadır. Sinupret®, arasıdonik asit metabolizmasında rol alan proinflamatuvar sitokinleri inhibe eder (kurum içi veriler, Bionorica SE).

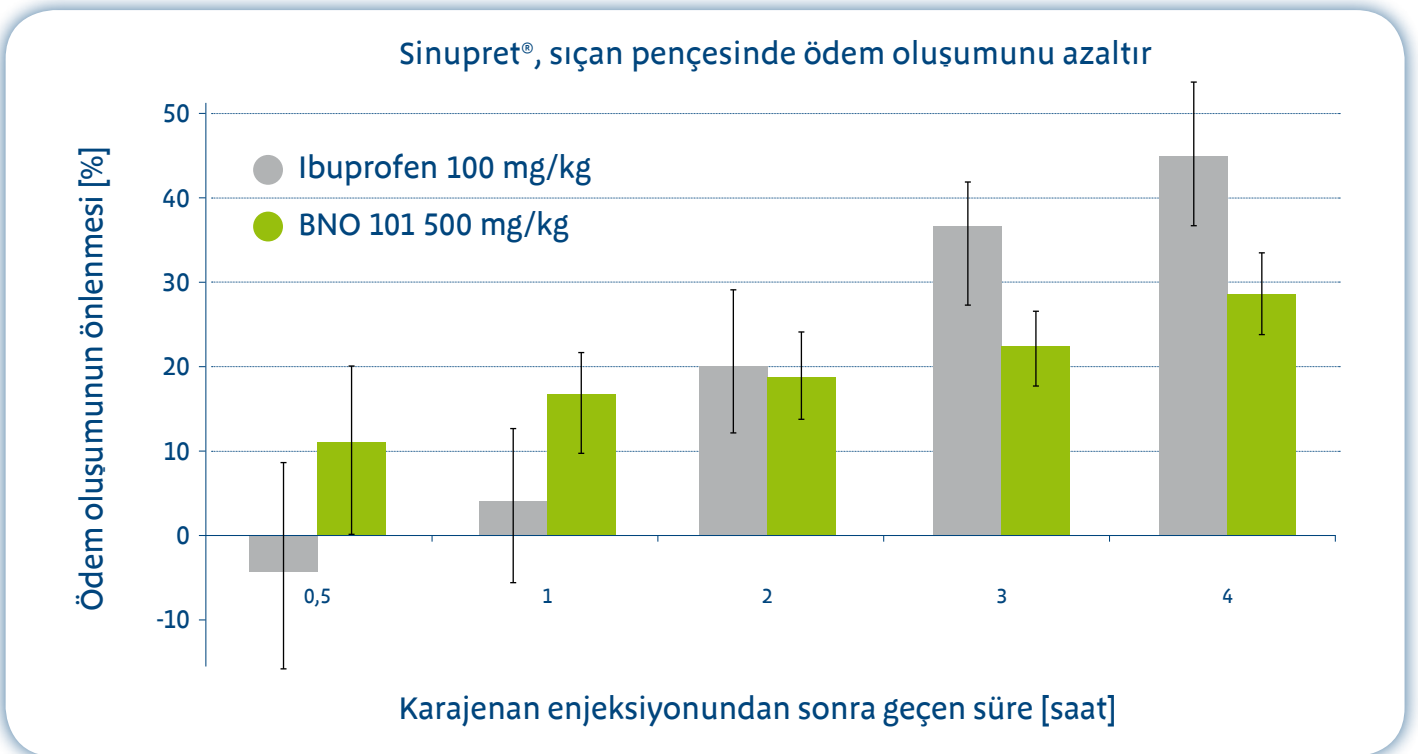


İnflamatuvar yanıt, doğal bağışıklık savunmasının bir parçasıdır. Sinupret® enflamasyonu tamamen engellemez; bunun yerine, sadece aşırı inflamatuvar yanıtlara karşı çalışır.

Dekonjestan etki, antiinflamatuvar özellikler için standart bir model olan sıçan pençe ödemi modelinde in vivo ve deneysel bir çalışmada da kanıtlanmıştır. Pençe tabanına karajenan çözeltisi enjekte edilerek inflamatuvar bir ödem oluşturulur ve potansiyel bir antiflojistiğin enflamasyon süreci üzerindeki etkisi ölçülür.

Literatür, farelerde, pençede farmakolojik olarak indüklenen ödemlerin, gossipetin veya kuersetin gibi biyoflavonoidlerin oral yolla uygulanmasıyla azaltılabileceğini göstermektedir (Wang L. ve ark. 2006, Ferrandiz ML. ve ark. 1991). Her iki biyoflavonoid de Sinupret®'te bulunur.

Sıçanlar ile ilgili mevcut in vivo veriler de Sinupret®'in, ödem testindeki antiinflamatuvar etkisini doğrulamaktadır. İbuprofen, bir antiinflamatuvar kontrol maddesi olarak kullanılmıştır (Kaynak: kurum içi veriler Bionorica SE).



Şekil 11: Karajenan enjeksiyonunu takip eden süre içerisinde Sinupret®'in inflamatuvar şişliği önlemesi, pozitif kontrol: İbuprofen (kurum içi veriler Bionorica SE).

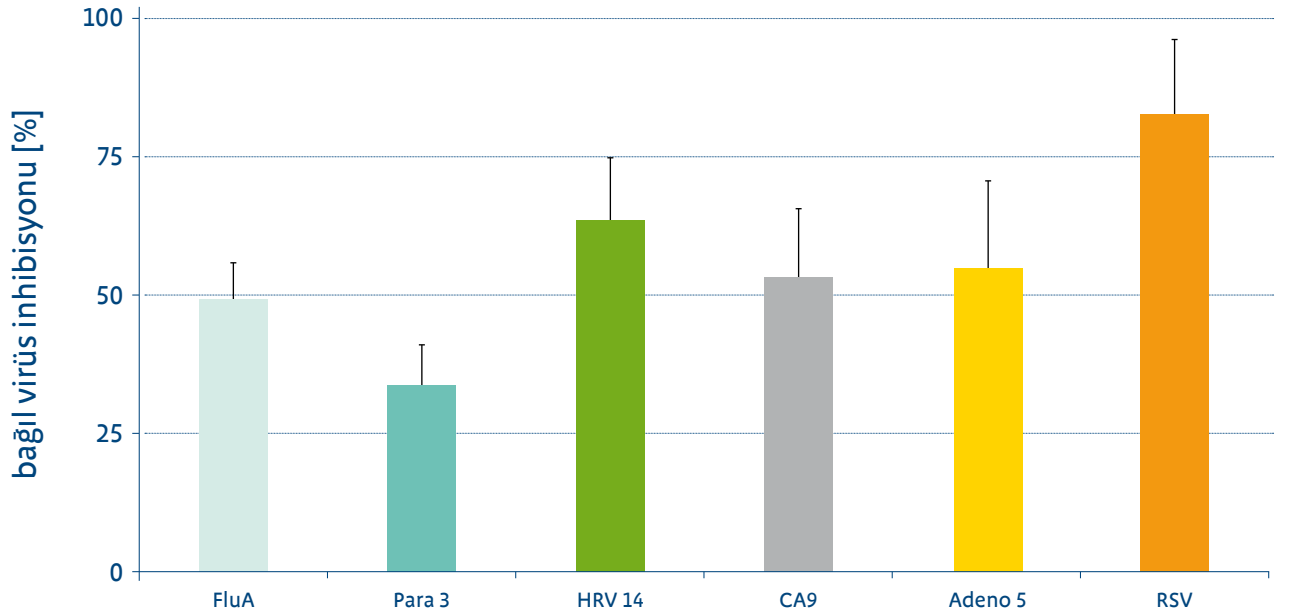
Antiviral etki

Sinupret®, antiviral etkisini, plak indirgeme testinde veya CPE (sitopatik etki) belirleme testinde göstermektedir. Virüs replikasyonu bu test sisteminde yetiştirilmiş insan hücreleri ile inhibe edilir. Sinupret®'in inhibe edici etkisi, hem DNA hem de RNA virüsleri dahil olmak üzere, zarflı ve zarfsız çok çeşitli tipik solunum yolu virüsleri üzerinde 120 µg/ml'lik bir konsantrasyonda test edilmiştir. İnfluenza virüsleri (FluA), parainfluenza virüsleri (Para 3), insan rinovirüsleri (HRV 14), Coxsackie virüsleri (CA9), adenovirüsler (Adeno 5) ve RS (respiratuvar sinsityal) virüsler (RSV) için virüs replikasyonunun bağlı inhibisyonu belirlenmiştir.

Güçlü antiviral maddeler amantadin ve ribavirin ve diğer (tipik laboratuvar) standart kontroller pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Virüs replikasyonunun %32,1 ila %84,5 oranında inhibisyonu sağlanmıştır.

Sinupret®'in etkisi özellikle insan rinovirüslerine ve RSV tipi virüslere karşı güçlüdür (Glatthaar-Saalmüller B. ve ark., 2011).

Sinupret® soğuk algınlığı virüslerinin replikasyonunu inhibe eder



Şekil 12: İn vitro test sisteminde Sinupret®'in antiviral etkisi (plak indirgeme testi veya CPE belirleme testi). 120 µg/ml'lik Sinupret® konsantrasyonu ile viral replikasyonun inhibisyon yüzdesi (tedavisiz bir yaklaşıma göre) şöyledir:

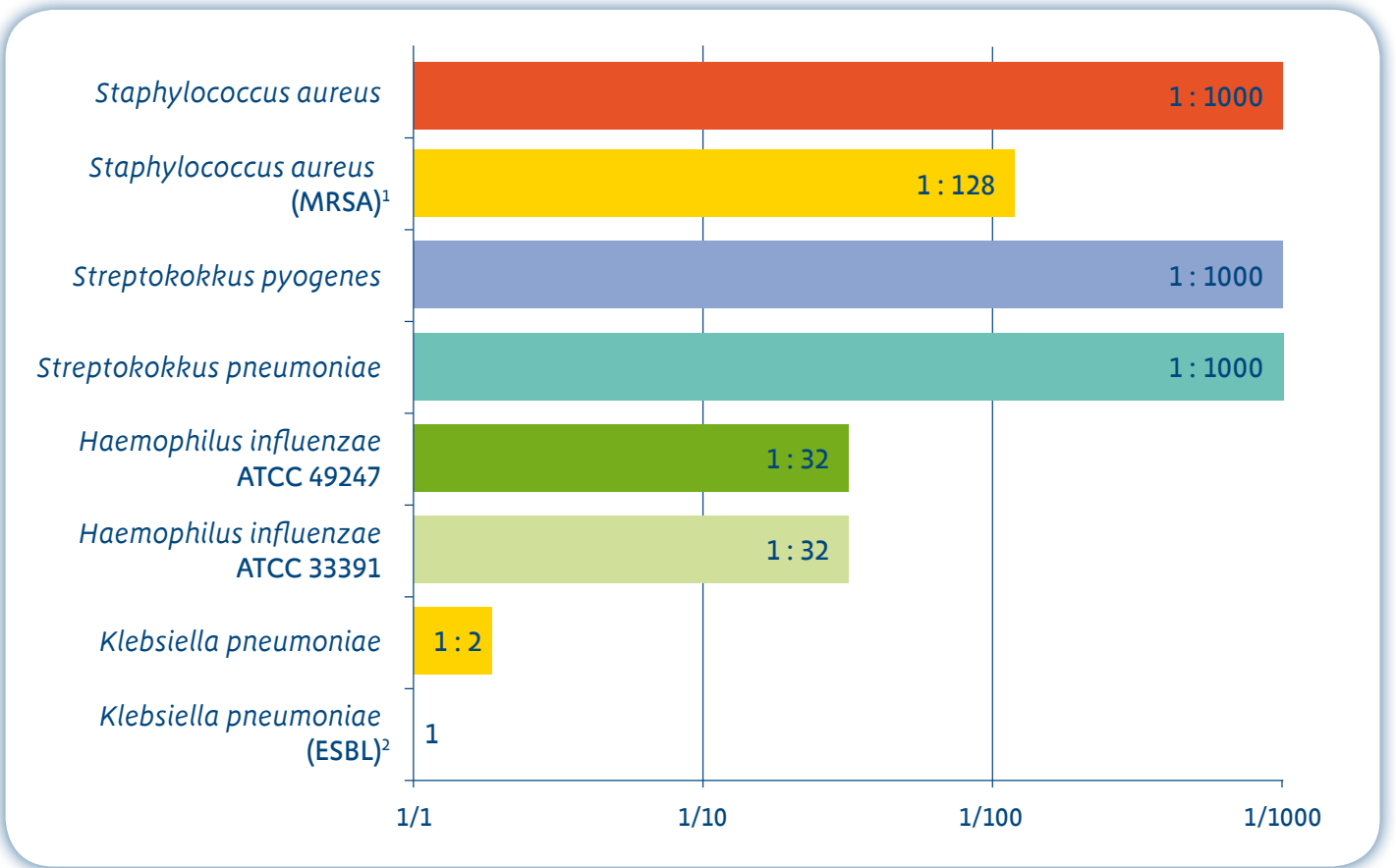
FluA : %49,0
Para 3 : %32,1
HRV 14 : %63,0
CA9 : %56,0
Adeno5 : %57,3
RSV : %84,5

(Glatthaar-Saalmüller B. ve ark., 2011'den sonra değiştirilmiştir).



Antibakteriyel etki

Sinupret®, rinosinüzite yol açan bakterileri etkili bir şekilde inhibe eder. Agar plak testinde, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus pneumoniae*'nin, Sinupret®'e özellikle duyarlı olduğu kanıtlanmıştır. 1:1000 oranında bir seyreltme bile %90 oranında bakteri ölümüne yol açmıştır (LD90) (Maune S., 2008). Sinupret®'in 1:128 oranında seyreltilmesi ile etkili bir şekilde inhibe edilen çok ilaca dirençli stafilokoklara (MRSA) karşı etkililiği de kayda değerdir.

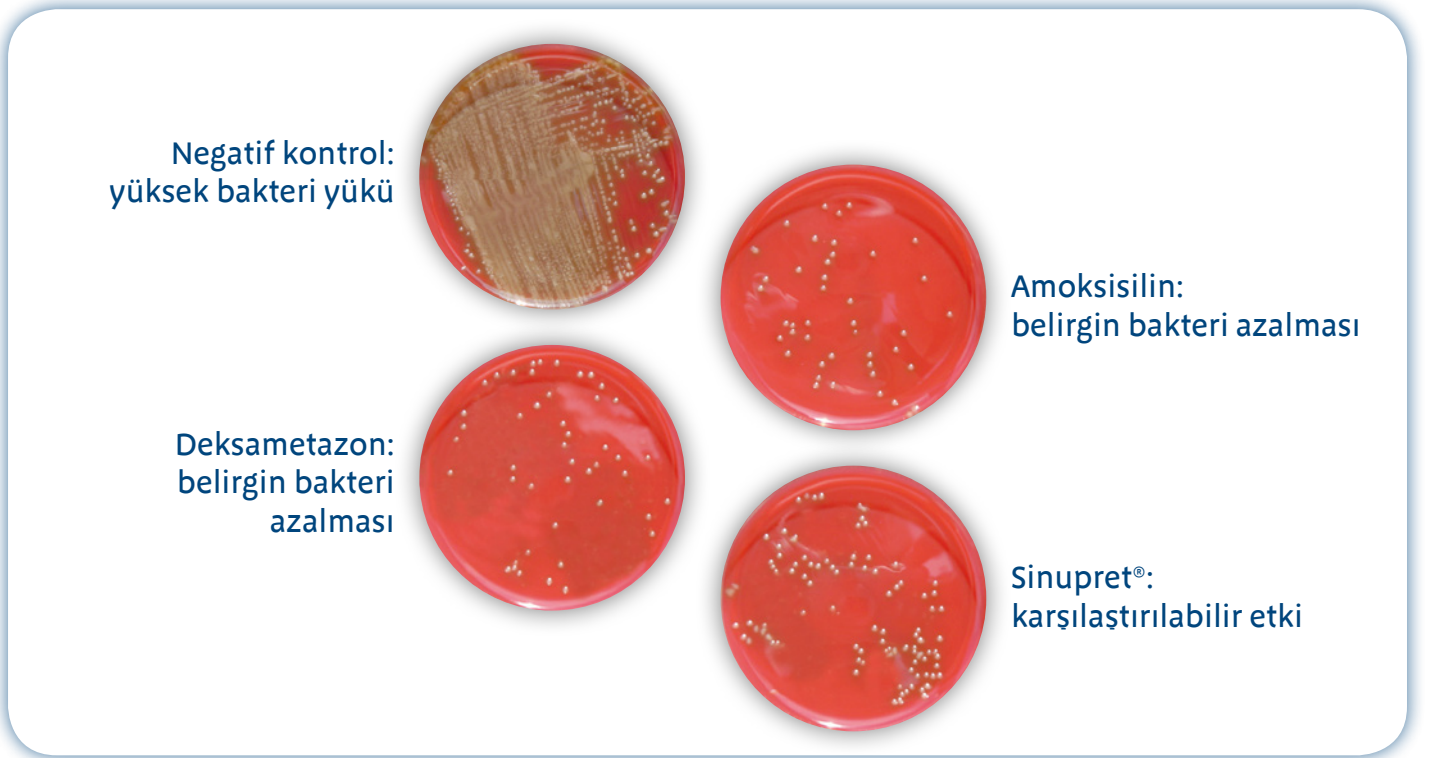


Şekil 13: Sinupret®'in, bakteriyel rinosinüzite yol açan patojenlere karşı antibakteriyel etkisi, agar plak testindeki bakterilerin %90'ını öldürmek için sevreltme derecesi (Maune S., 2008'den sonra değiştirilmiştir).

Fareler üzerinde yapılan, bakteriyel rinosinüzit modelinin kullanıldığı testler, in vivo bakteri azaltma etkisini doğrulamıştır. Tedavi edilmemiş bir negatif kontrole kıyasla, hem antibiyotik (amoksisilin) hem de kortikosteroid (deksametazon) tedavisi, Sinupret® tedavisine benzer sonuçlar sağlamıştır. Mukozalardaki bakteri kolonizasyonu, enflamasyon hücrelerinin sayısı ve histopatolojik değişiklikler incelenmiştir (Tcacencu I. ve ark., 2002).

Bakteriyel rinosinüzitli fare modelinde yapılan antiinflamatuvar tedavinin, antibakteriyel tedavi ile eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu bulgular, antibiyotik kullanımının daha dikkatli bir risk-yarar analizini yapmak ve bitkisel alternatiflerin kullanımını göz önünde bulundurmak için bir gösterge olarak değerlendirilmelidir.



Şekil 14: Rinosinüzit modelinde bakteriyel yükün azaltılması (Tcacencu I. ve ark., 2002).

Bağışıklık sistemini modüle edici etki

İnsan granülositleri ile yapılan fagositoz testleri, Sinupret®'in bağışıklık sistemini modüle edici etkisini gösterir. Etkin madde, fagositozun doza bağlı performansını stimüle etmiştir (kurum içi rapor).



Özet

Aşağıdaki genel değerlendirmede, Sinupret® içeriğindeki etkin maddelerinin farmakolojik spektrumu özet halinde görülmektedir.

Farmakolojik etki:	Centiyan kökü	Mine otu	Mürver çiçeği	Çuha çiçeği	Cowslip blossoms	Sinupret®
mukolitik	+	+	+	+	+	+
antiinflamatuvar	+	+		+	+	+
antiviral		+			+	+
antibakteriyel				+	+	+
bağışıklık sistemini modüle edici		+		+		+

Sinupret® ağırlıklı olarak mukolitik ve antiinflamatuvar işlev görür. Antiviral, antibakteriyel ve bağışıklık sistemini modüle edici etkiler aktif spektrumu tamamlar. Farmakolojik profil özetlendiğinde, Sinupret®'in solunum yolu enfeksiyonları için ilgili terapötik etkiler olan mukolitik, antiinflamatuvar ve antienfektif etkilere sahip olduğu açıktır.

Sinupret® – benzersiz bir kombinasyon

Bileşimi bakımından Sinupret® benzersiz bir bitkisel bileşiktir. Tüm dozaj formlarında bulunan tıbbi olarak etkin maddeler şunlardır: centiyan kökü (*Gentianae radix*), çanak yaprakları ile birlikte çuha çiçeği (*Primulae fos cum calycibus*), kuzukulağı (*Rumicis herba*), mürver çiçeği (*Sambuci fos*) ve mine otu (*Verbenae herba*).

Centiyan kökü (*Gentiana lutea*), güney Avrupa'da ve güney Orta Avrupa dağlarında yabani olarak yetişen ve boyu bir metreye kadar ulaşan, gentianaceae ailesine ait bir bitkidir. Centiyan kökünün tıbbi olarak faydalı kısımları bitkinin kurutulmuş rizomları ve köklerinden oluşur. Acı bileşikler sarı kantaronun ana bileşenini oluşturur. Gentiopikrosid, %2-3 acı bileşik karışımı ile kantitatif olarak baskındır, ancak gentiopikrosidin acılığını 5000 kat aşan amarogentin (yaklaşık %0,05), bileşiğin değerini belirleyen faktördür.



Centiyan kökü

Çuha çiçeği çeşitleri arasında Avrupa, Orta Asya ve Yakın Doğu yer alır. Bu çok yıllık bitki 25 cm'ye kadar büyür. Nisan ayından Mayıs ayına kadar, çok çiçek veren sürgün, taban yaprak rozetinden itibaren 20 cm kadar büyür. Hem kökün hem de çiçeklerin tıbbi kullanım alanları vardır. Çanak yaprak ile birlikte çuha çiçeğinde flavonoidler bulunur. Bunlar, karotenoidlerle birlikte, çiçeklerin sarı renginden sorumludur. 'Çuha çiçeği alerjisi'nden sorumlu olan ana alerjen primin maddesidir. Sinupret® için kullanılan kaynak bitki, primin açısından test edilmiştir. Üretim için sadece primin içermeyen ilaçlar kullanılır.



Çuha çiçeği

Mürver çiçeği (*Sambucus nigra*) Avrupa ve Orta Asya'da hemen hemen her yerde bulunur. Çalı şeklindeki bitki, 8 metre yüksekliğe kadar büyür. Tıbbi amaçlı olarak kullanılan esasen mürver çiçeğidir (*Sambuci fos*). %1'in üzerinde bir oranda çiçeklerde bulunan en önemli bileşen özellikle rutin olmak üzere flavonoidlerdir.



Mürver



Kuzukulağı

Tüm dünyada 200'den fazla olduğu tahmin edilen çeşitli kuzukulağı türleri bulunur. Yapraklar (*Rumicis herba*) tıbbi amaçlı olarak kullanılır. Kuzukulağı (*Rumex acetosa* L.) ile birlikte, *R. crispus* ve *R. obtusifolius*'un kurutulmuş yaprakları ve sapının üst kısımları şifalıdır. Diğerlerinin yanı sıra, kuzukulağı antiflojistik, antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerin tarif edildiği gallik asit ve ferulik asit türevleri gibi hidroksisinnamik asit türevlerini ve flavonoidleri içerir.



Mine otu

Verbenaceae ailesinden mine çiçeği (*Verbena officinalis*) Avrupa ile Kuzey ve Güney Afrika, Amerika, Orta Asya ve Yakın Doğu'ya özgüdür. Bitki yıllık ila çok yıllıktır ve 30 - 75 cm yüksekliğe ulaşır. Çiçeklenme sırasında (Temmuz ile Eylül arası) toplanan kurutulmuş yapraklar ve sapın (*Verbenae herba*) üst kısımları tıbbi amaçlı olarak kullanılır. Mine otunun ana bileşenleri arasında iridoid glikozitler (örn. verbenalin), flavonoidler, hidroksisinnamik asit türevleri, acı bileşikler ve uçucu yağ bulunur.

Biyoflavonoidler: bitkilerden elde edilen flavonoidler

Flavonoidler, doğada en yaygın bulunan ikincil bitki maddeleridir. Pek çok meyve (dut, elma kabuğu, narenciye dahil), sebze (brokoli, kereviz), marul, çiçek ve bahçe bitkileri, kırmızı şarap ve çayda bulunur. 5000'ün üzerinde farklı flavonoid bilinmektedir, bunların çoğu çiçek, meyve ve sebzelerin kokusuna ve rengine katkıda bulunmaktadır (Ross J. ve ark., 2002). Çoğu flavonoid saf formunda sarı renkli olduğu için, adını Latin favus'tan (sarı) alır. Kimyasal olarak flavonoidler fenolik bileşiklere aittir (bu nedenle daha önce P vitamini olarak da adlandırılmıştır). Biyoflavonoidler bitkilerden üretilir ve bitki saklama koşullarında depolanır.

Sinupret®'teki Biyoflavonoidler

Beş bitkiden oluşan Sinupret® kombinasyonu, bol miktarda farklı biyoflavonoid içerir. Örneğin çuha çiçeği gossipetin, rutin ve izokuersetin içerir. Hiperosid ve kuersetin kuzukulağı için; luteolin ve apigenin mine çiçeği için örnekler olarak adlandırılabilir. Naringenin, rutin, kuersetin ve kaempferol ise mürver çiçeği için kanıtlanmış biyoflavonoidler arasında yer alır.

Sinupret® - tohumdan bitmiş ilaca kadar en yüksek kalite

Sinupret®'in yüksek farmasötik kalitesi, etkililiği ve güvenliliğinin temelidir. Kaynak ilaçların kalitesi, kimlik ve saflık özelliklerinin tam tanımı ve bunlara uyum, en son teknolojinin kullanıldığı standart üretim prosesleri ve optimum galenik formülasyonlar ve dozaj formları kalite güvencesi için çok önemlidir. Bionorica olarak, uzun yıllara dayanan ampirik ve bilimsel uzmanlığımıza güveniyoruz.

Ham madde tedarikinde sürdürülebilirliğin boyutları

Kaynak maddelerin kalitesi, tıbbi bir müstahzarın kalitesi için çok önemlidir. Bitki maddesinin kontrolsüz bir şekilde elde edilmesi, örneğin bileşenlerin yapısında, ancak potansiyel olarak mikrobiyal yükte de çok çeşitli dalgalanmalara neden olabilir. Bu nedenle, tanımlı ve kontrollü koşullar altında yetiştirilen ve kontrollü ortamlardan elde edilen kaynak bitkiler daha iyidir.

Bionorica, ham madde tedarikinin uzun vadede gereken kalitede olmasını sağlamak için tıbbi bitkilerin yetiştirilmesinde birçok projeye yatırım yapmaktadır. Sürdürülebilirliğin boyutlarına sıkı sıkıya bağlı kalmak, hem çevre dostu hem de sosyal yönden sorumlu bir şekilde hareket etmek anlamına gelir.



Sinupret® – iyi tolere edilir

Sinupret®'in iyi tolere edilebilirliği hem tüm klinik çalışmalarda hem de karşılaştırmalı uygulama gözlemlerinde doğrulanmıştır. Sinupret® tedavisinin yan etkileri nadiren görülmüş ve geçici, hafif alerjik reaksiyonlar, cilt kızarıklığı (lekeler/kabarcıklar) ve gastrointestinal şikayetlerle sınırlı olmuştur.

Yan etkiler

Bileşenler ve kullanım hakkındaki bilgiler, nadir durumlarda deri döküntüsü veya mukoza reaksiyonları ile birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları veya nefes darlığı görülebileceğini göstermektedir. Zaman zaman kramplar, bulantı veya kusma gibi gastrointestinal şikayetler görülebilir.

Etkileşimler

Diğer ilaçlarla etkileşimi bilinmemektedir. Örneğin, sentetik mukolitik asetilsisteinin aksine, Sinupret®'in zaman aralığı olmaksızın tüm standart antibiyotiklerle kombine edilebilmesi avantajlıdır. Gecikmeli alım gerekmez.

Kontrendikasyonlar:

Tıbbi olarak etkin maddelerden birine veya birden fazlasına ve/veya diğer bileşenlerden birine veya birden fazlasına alerjik reaksiyon gösteren hastalar için kontrendikedir.

Gebelik ve laktasyon döneminde kullanım:

Özellikle gebelik sırasında ve daha sonra emzirme döneminde, kural olarak tüm şikayetler için bir doktora başvurulması tavsiye edilir. Ancak bir doktor doğru bir tanı koyabilir ve beklenen kullanımını ve olası risklerini esas alarak bir ilacın kullanımına karar verir ve uygun tedavi önlemlerini başlatır.

Bu nedenle, BIONORICA SE tüm hasta bilgileri ve materyallerinde, kural olarak tüm gebe kadınların ve emziren annelerin herhangi bir ilaç almadan önce daima doktorlarına danışmalarını tavsiye etmektedir.

'Tüm ilaçlarda olduğu gibi, Sinupret® de gebelik ve laktasyon döneminde ancak yararlar ve riskler bir doktor tarafından dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır' ifadesi, ilaçtan kaynaklanan belirli bir risk göstermemektedir. Özellikle fitoterapötik ilaçlarımız söz konusu olduğunda, bugüne kadar gebelik ve laktasyon döneminde amaçlanan kullanımdan kaynaklanan herhangi bir zararlı etki görülmemiştir.

Bunun yerine, bu formülasyon gebelik ve emzirme döneminin, anne ve çocuğa yönelik özel önlemler ile ilgili bir yükümlülük doğuran özel yaşam aşamaları olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. BIONORICA SE için, anne ve çocuğun korunması en büyük önceliktir ve şirket felsefemizin bir parçası ve büyük başarımızın temelidir. Bizim için ise, fitoterapötik ilaçlarımızla gösterildiği üzere tolere edilebilirlik olmadan etkililik düşünülemez. Anne ve çocuğa karşı özel sorumluluk özellikle ürünlerimize yönelik bu sert koşuldan kaynaklanmaktadır.

Doğal olarak, ilaçların embriyo veya çocuk üzerindeki zararlı etkilerini tespit etmek amacıyla gebe veya emziren kadınlar üzerinde yapılacak klinik çalışmalar etik ve ahlaki nedenlerle yasaklanmıştır. Bu nedenle, ilgili soruları yanıtlamak için çeşitli hayvan türleri üzerinde yapılan yerleşik üreme toksisitesi çalışmaları kullanılır. Bunlar, diğerlerinin yanı sıra, doğurganlık, teratojenisite ve doğum ağırlığı gibi faktörlerin değişimini ifade eder. Sinupret®'in bu deneylerde üremeye herhangi bir toksikolojik zararı olmadığı kanıtlanmıştır.

Özellikle, özel korumaya ihtiyaç duyan gebe ve emziren kadınların oluşturduğu hassas hasta grubu için, yerleşik hayvan modellerinden elde edilen pozitif ampirik değerler ve sonuçlar yeterli olmamıştır. Bu yüzden birkaç yıl önce Sinupret®'in gebelik sırasında güvenliliğini incelemek için bir çalışma başlattık. Bu çalışma 2003 yılında ünlü 'Jinekoloji ve Obstetrik Arşivleri' dergisinde yayınlanmıştır ve anneleri gebelik sırasında Sinupret® kullanan 783 yeni doğanda malformasyon ve gebelikte ve doğumda komplikasyon oluşumunu, genel doğum sicilinden alınan verilerle karşılaştırmaktadır. Sinupret®'in gebelik sırasında kullanımı ile çocuk veya anneye ait komplikasyonlar veya malformasyonlar arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmaya dahil edilen kadınlara ait 783 çocuktaki malformasyon oranı neyse ki popülasyon çalışmalarından beklenenin bile altındadır. Elbette burada nedensel bir ilişki varsayılmamaktadır (İsmail C. ve ark., 2003).

Bu nedenle, Sinupret® gebelik ve laktasyon döneminde kullanımda bile iyi tolere edilen bir ilaç olarak görülebilir. Ancak her ilaçta olduğu gibi, gebelik ve laktasyon döneminde doktorlar güvenilir bir risk-yarar değerlendirmesi ile karar almalıdır.



Bitki mühendisliği - başarımızın formülü!

Bionorica adı neredeyse seksen yıldır bitkisel ilaçların kaliteli ve sürekli gelişimini sağlamaktadır. Hastanın, çoğunlukla tıbbi bitkiler olmak üzere doğadan elde edilen ürünler ile tedavi edilmesi yüzyıllardır süregelen bir gelenektir. Bionorica olarak bu geleneği kullandık ve modern ve rasyonel, yani bilimsel ve tıbbi olarak kanıtlanmış bir temel üzerine kurduk. Son yıllarda, bitkisel bileşenlerin potansiyel etkisini modern yöntemlerle incelemek ve kaydetmek için yoğun bir şekilde çalıştık. Günümüzde, Bionorica bitkisel ilaç araştırma, geliştirme, üretim ve pazarlama alanlarında dünyanın önde gelen şirketlerinden biridir.

Kimliğimiz ve benzersiz ürünlerimiz "bitki mühendisliği" prensibine dayanır. Bitki mühendisliği, en ileri araştırma teknolojilerini ve yenilikçi teknolojileri (mühendislik) etkili ve güvenli bitki esaslı ilaçların üretimine uygulayarak bitkilerde bulunan (fito) etkin maddelerin büyük potansiyelinin çözülmesi anlamına gelir.

Sinupret®, soğuk algınlığı ilaçları pazarı olan Almanya'nın en büyük eczane OTC pazarında 7 yıldır en çok satan ilaçtır* ve rakiplerine karşı üstünlüğünü artırmaya devam etmektedir. Ayrıca Sinupret® Alman doktorlar tarafından en sık reçete edilen bitkisel ilaçtır**.

Bu durumun doktorlar, eczacılar ve özellikle kullanıcıların kendilerinin memnuniyetini ifade ettiğine inanıyoruz. 40'ın üzerinde ülkede onay alan Sinupret'in başarısı sadece Almanya'da değil, tüm dünyada geçerlidir.



*Kaynak: IMS OTC® Raporu, IMS® GesundheitsMittelStudie (GMS) 2013 satışlara göre

Sinupret®, Almanya'da eczanede satılan 1 numaralı üründür (perakende satış fiyatı üzerinden hesaplanan değer cinsinden ciro bazında)

(*01C, 01B, 01C, 01F, 01V, 05F OTC sınıflarından oluşan IMS-Tanım*)

**Kaynak: Kaynak: Darwin (Medimed), Reçete Verileri, MAT 03/2013

Referanslar

Berghorn K., Langer W. (1990). "Doppelblindstudie Sinupret Tropfen vs. Plazebo auf Basis einer Therapie mit Antibiotikum und abschwellenden Nasentropfen bei akuter Sinusitis." Bundeswehrkrankenhaus Wildbad, unpublished report.

Biebach K., Kramer A. (2004). "Effektive Behandlung der Rhinosinusitis bei Kindern", päd (10).

Chibanguza G. ve ark. (1984). "Zur Wirksamkeit und Toxizität eines pflanzlichen Sekretolytikums und seiner Einzeldrogen." *Arzneim.-Forsch. /Drug Research* 34 (1), Heft 1, 3-15.

Ferrandiz ML. ve ark. (1991). "Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids", *Agents and Actions*; 32(3/4): 283-287.

Glatthaar-Saalmüller B. ve ark. (2011). "Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret against viruses causing respiratory infections", *Phytomedicine*; 19(1) 1-7.

İsmail C. ve ark. (2003). "Surveillance study of Sinupret in comparison with data of the Mainz birth registry." *Arch Gynecol Obstet* 267:196-201.

İsmail C. ve ark. (2005). "Pharmakologische Effekte von Sinupret. Neue Erkenntnisse zur Rationalen für die Zusammensetzung von Sinupret." *HNO* 53 (Ek): 38-42.

Maune S. (2008). "Anti-microbial potential of medical plant extracts (Sinupret®) regarding sinusitis", *European Journal of Integrative Medicine* Cilt 1, Ek 1, Sayfa 12-13, Kasım, Poster.

Melzer J. ve ark. (2006). "Systematic Review of Clinical Data with BNO-101 (Sinupret®) in the Treatment of Sinusitis." *Forsch Komplementärmed*;13:78-87.

Neubauer N., März RW. (1994). "Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret, sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis." *Phytomedicine* 1 3, 177-181.

Richstein A., Mann W. (1980). "Zur Behandlung der chronischen Sinusitis mit Sinupret. Therapie der Gegenwart" 119:1055-1060.

Ross, J. A. ve Kasum, C. M. (2002). "Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety." *Annu Rev Nutr* 22: 19-34.



Bionorica®

Tcacencu I. ve ark. (Ekim 2002). "Antiinflammatory effect of a herbal combination preparation in a murine model of bacterial rhinitis." Phytopharmaka und Phytotherapie – Forschung und Praxis, Berlin, Poster.

Virgin F. ve ark. (2010). "The Biofavonoid Compound Sinupret stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo." The Laryngoscope 120 5, 1051-6.

Wang L. ve ark. (2006). "Distinctive Antioxidant and Antiinflammatory Effects of Flavonoids", J. Agric Food Chem; 54:9798-9804.

Zhang S. ve ark. (2010). "Alabama Üniversitesi, Birmingham, Birmingham, AL, Amerika Birleşik Devletleri, 24. Yıllık Kuzey Amerika Kistik Fibroz Konferansı, Poster".

SİNUPRET® FORTE Kaplı Tablet

KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM: Etkin madde: Verbena officinalis (mineçiçeği) toprak üstü kısımları tozu 36 mg Gentiana lutea (centiyan) kök tozu 12 mg Rumicis herba (kuzukulağı) toprak üstü kısımları tozu 36 mg Sambucus nigra (mürver) çiçek tozu 36 mg Primulae flos (çuha çiçeği) çiçek tozu (çanak yaprak ile birlikte) 36 mg. Yardımcı maddeler: Sıvı glukoz 2.712 mg, Laktoz monohidrat 48.490 mg, Sukroz 123.816 mg, Sorbitol 0.444 mg. Yardımcı maddeler arasında kerria lacca'dan elde edilmiş şellak ve balıktan elde edilmiş jelatin bulunmaktadır. **FARMASÖTİK FORM:** Kaplı Tablet: SİNUPRET® FORTE düz bir yüzeye sahip yeşil, yuvarlak ve bikonveks kaplı tabletlerdir. **KLİNİK ÖZELLİKLER:** **Terapötik endikasyonlar:** Paranasal sinüslerin akut ve kronik enflamasyonlarında endikedir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** Başka türlü reçete edilmediği takdirde, yetişkinlerde ve 12 yaş ve üzeri ergenlerde günde 3 kere 1 kaplı tablet alınır. Kaplı tabletler çiğnenmeden bol miktarda su ile yutularak alınmalıdır. Mide hassasiyeti olan hastalar için SİNUPRET® FORTE'nin yemeklerden sonra alınması önerilmektedir. Başka türlü reçete edilmediği takdirde, uygulama süresi 7 – 14 gündür. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** Pediatrik popülasyon: Pediatrik hastalarda ilacın güvenlik ve etkinliği bilinmemektedir. 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Geriatrik popülasyon: Geriatrik popülasyonların kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. **Kontrendikasyonlar:** Etkin veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. **Kullanım için özel uyarılar ve önlemler:** 12 yaş altındaki çocuklarda SİNUPRET® FORTE kullanımı ile ilgili yeterli araştırma bulunmamaktadır. Bu nedenle SİNUPRET® FORTE 12 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Her bir kaplı tablet 2.712 mg glukoz şurubu içermektedir. Nadir glukoz-galaktoz malabsorpsiyon hastalığı olan hastaların bu ürünü kullanmamaları gerekir. Her bir kaplı tablet 48.490 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ürünü kullanmamaları gerekir. Her bir kaplı tablet 123.816 mg sukroz içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz- galaktoz malabsorpsiyon veya sükras-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ürünü kullanmamaları gerekir. Her bir kaplı tablet 0.444 mg sorbitol içerir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı problemi olan hastaların bu ürünü kullanmamaları gerekir. Kullanma talimatında hasta, semptomların 7 – 14 günden uzun sürmesi ya da periyodik olarak nüksetmesi durumunda, bir hekimle iletişime geçilmesi konusunda bilgilendirilmiştir. Mide hassasiyeti ya da rahatsızlığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. SİNUPRET® FORTE tercihen yemeklerden sonra bir bardak su ile alınmalıdır. **Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:** Şu ana kadar diğer tıbbi ürünlerle bilinen bir etkileşimi mevcut değildir. **Gebelik ve laktasyon:** SİNUPRET® FORTE'nin gebelerde kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut olmadığından, gebelik döneminde sadece hekim denetiminde risk-yarar oranı değerlendirilmek sureti ile kullanılabilir. Laktasyon dönemi: SİNUPRET® FORTE içeriğindeki etkin maddelerin/metabolitlerin anne sütüne geçiş geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen çocuğa yönelik risk göz ardı edilemeyeceği için laktasyon döneminde kullanılmamalıdır. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:** Araç ve makine kullanımı üzerine etkileri bilinmemektedir. **İstenmeyen etkiler:** Tüm ilaçlarda olduğu gibi, SİNUPRET® FORTE'nin de istenmeyen etkileri olabilir. Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Bilinmiyor: Solunum yollarında daralma ile birlikte (anjyödemi) dudaklar, dil, boğaz ve/veya larinkste şişme, nefes darlığı, yüzde şişme. Gastrointestinal hastalıklar: Yaygın değil: Mide ağrısı, mide bulantısı Deri ve deri altı doku hastalıkları: Nadir: Deri döküntüsü, kızamık, kaşıntı. 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99). **Doz aşımı:** Bugüne kadar SİNUPRET® FORTE ile meydana gelmiş zehirlenme vakaları bilinmemektedir. Doz aşımı durumunda yukarıda listelenmiş olan yan etkiler daha şiddetli bir şekilde meydana gelebilir. Zehirlenmelerin tedavisi: Zehirlenme ya da doz aşımı işaretleri meydana geldiğinde, semptomatik tedavi gereklidir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** **Farmakodinamik özellikler:** **Farmakoterapötik grup:** Diğer soğuk algınlığı preparatları. **ATC kodu:** Ro5X. İki farklı hayvan modelinde (sıçan, tavşan), karışık ekstrakt ve her bir bileşenin sekretolitik bir etki yaptığı gözlenmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan karageninle indüklenmiş ödem testinde, kontrol grubuna kıyasla pençe ödeminde doza bağlı bir azalma gözlenmiştir. **Farmakokinetik Özellikler:** SİNUPRET® FORTE veya tek tek bileşiminde bulunan etken maddeler ile ilgili farmakokinetik bilgiler bulunmamaktadır. **Klinik öncesi güvenlik verileri:** Akut ve kronik toksisite ile ilgili dokümantasyon mevcut değildir. İnsandaki dozun 1 ila 20 katı dozlar kullanılarak SİNUPRET® FORTE ilaç karışımı ile 13 haftaya kadar süren subkronik toksikoloji çalışmaları yapılmıştır. NOEL 200 mg/kg vücut ağırlığı (> insan dozunun 4 katı) olarak belirlenmiştir. Çeşitli test sistemlerinde SİNUPRET® FORTE için fertilité üzerinde genotoksik, teratojenik ya da toksik etkiler gözlenmemiştir. Bir SİNUPRET® FORTE kaplı tablet, Rumicis herba (kuzukulağı toprak üstü kısımları) kaynaklı, en fazla 0.036 mg hidroksiantrasen türevleri (emodin olarak kaydedilmiş) içermektedir. SİNUPRET® FORTE, primin içeriği 1.25 ppm olarak belirlenmiş (ilaca göre) saptama sınırının altında olan Primulae flos (çuhaçiçeği, çanak yaprakları ile birlikte) içermektedir. **FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:** **Geçimsizlikler:** Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur. **Raf ömrü:** 36 ay. Son kullanma tarihinden sonra bu ürünü kullanmayınız. **Özel saklama önlemleri:** 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Çocukların görebileceği ve erişebileceği yerlerden uzak tutulmalıdır. **Ambalajın yapısı ve içeriği:** PVC/PVDC blister içeren 20, 50 veya 100 kaplı tabletlük kutular. **Kullanılmış Bir Ürünün veya Böyle Bir Üründen Kaynaklanan Atık Maddelerin İmha Talimatları:** Kullanılmış olan ürünler veya atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir. **RUHSAT SAHİBİ:** Bionorica İlaç Ticaret A.Ş. Gülbahar Mah. Cemal Sahir Sok. Profilo Plaza C Blok No:26-28/2 34394 Şişli, İstanbul Tel: 0212-274 60 66 Faks: 0212-267 23 15 **RUHSAT NUMARASI:** 2018/275 **İLK RUHSAT TARİHİ:** 18.05.2018 Detaylı bilgi için firmamıza başvurunuz.

Bionorica Sağlık Ürünleri Pazarlama A.Ş.

Kavacık Mah. Ruhi Esmer Sk. No: 1 34810 Beykoz/İstanbul, Türkiye
Telefon: + 90 216 227 41 45

www.bionorica.com.tr