

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HERNOVİR 800 mg tablet

### 2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet; 800 mg asiklovir içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz.....400 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, bir yüzü çentikli, oblong tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- *Varicella* (suçiçeği) enfeksiyonlarında ve *Herpes Zoster* (zona) enfeksiyonunda endikedir. Zona tedavisine erken başlandığında, asiklovirin ağrının giderilmesinde faydalı etkisi olduğu ve post herpetik nevralji görülme sıklığını azalttığı görülmüştür.
- Genellikle ilerlemiş HIV hastalığında (CD4+ hücre sayısı < 200/mm<sup>3</sup> olan AIDS veya ciddi ARC hastalarını içerir) veya kemik iliği naklini takiben ciddi bağışıklık sistemi yetersizliği olan hastaların tedavisinde endikedir. Çalışmalar oral asiklovirin antiretroviral tedavi ile birlikte verildiğinde ilerlemiş HIV hastalığı bulunan hastaların mortalitesinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bir aylık intravenöz asiklovir tedavisinden sonra verilen oral asiklovir kemik iliği alıcılarının mortalitesini düşürmüştür.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

*Erişkinler:*

***Varicella ve Herpes zoster tedavisi:*** 800 mg HERNOVİR günde 5 kez, yaklaşık 4 saat arayla, gece dozu atlanarak alınmalıdır. Tedavi 7 gün sürmelidir. Ağır bağışıklık yetersizliği olan olgularda (örn. kemik iliği nakli sonrası) ya da barsaktan emilim bozukluğu olan hastalarda intravenöz uygulama yapılabilir. Enfeksiyon başladığında tedavi mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Döküntü ortaya çıkar çıkmaz başlanan tedavi çok daha iyi sonuçlar vermektedir.

***Ağır bağışıklık yetersizliği olan hastalar:*** HERNOVİR 800 mg günde 4 kez, yaklaşık olarak 6 saatlik aralıklarla alınmalıdır. Kemik iliği alıcılarında bu tedavi i.v. asiklovir ile 1 aya kadar devam ettirilebilir. Kemik iliği transplant hastalarında tedavi süresi 6 aydır (Transplanttan sonra

1. aydan 7. aya kadar). İlerlemiş HIV hastalığı olanlarda tedavi 12 aydır ama bu hastalar tedavinin daha uzun sürmesinden fayda sağlayabilirler.

**Uygulama şekli:**

Oral olarak alınır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara asiklovir uygulanırken dikkatli olunması tavsiye edilir. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

Böbrek işlevi ciddi şekilde bozulmuş hastaların (kreatinin klerensi 10 ml/dak'dan az) *Varicella* ve *Herpes zoster* enfeksiyonlarının tedavisinde ve ağır immun yetmezliği olan hastaların tedavisinde dozun günde 2 defa, 12 saatte bir, 800 mg ve böbrek işlevi az bozulmuş hastalarda (kreatinin klerensi 10 ml/dak-25 ml/dak arası) günde 3 defa, 8 saatte bir 800 mg olarak ayarlanması önerilir.

**Pediyatrik popülasyon:**

*Varicella* enfeksiyonlarının tedavisi için 6 yaş üzeri çocuklarda günde 4 kez 800 mg ve 2-6 yaş arasındaki çocuklarda ise günde 4 kez 400 mg HERNOVİR kullanılır. 2 yaş altındaki çocuklarda ve infantlarda günde 4 kez 200 mg HERNOVİR verilebilir. Verilecek doz bu yaşta 20 mg/kg şeklinde (toplam doz günde 800 mg'ı geçmemek üzere) de hesaplanabilir. Tedavi 5 gün süre ile uygulanmalıdır.

Bağışıklık sistemi sağlam çocuklarda *Herpes zoster* tedavisinde kullanım ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Ağır bağışıklık yetersizliği olan 2 yaş üzeri çocuklarda sınırlı sayıda veri erişkin dozunun kullanımını önermektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda total asiklovir klerensi kreatinin klerensine paralel olarak düşer. Yüksek dozda oral HERNOVİR kullanan yaşlı hastalarda yeterli hidrasyon mutlaka sağlanmalıdır. Böbrek işlevi bozuk yaşlı hastalarda dozun azaltılmasına özellikle dikkat edilmelidir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Asiklovir veya valasiklovire aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Asiklovir kullanılan hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma olması durumunda doz ayarlaması yapılması ve hidrasyona dikkat edilmesi gerekir.

Yaşlı hastalar ve böbrek bozukluğu olan hastalarda: Asiklovir renal klerens yoluyla elimine edilir ve bu nedenle böbrek bozukluğu olan hastalarda dozun azaltılması gerekmektedir (*Bkz:* Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi). Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalması muhtemeldir. Bu nedenle, bu grup hastalarda doz azaltılma ihtiyacı dikkate alınmalıdır. Hem yaşlı hastalar hem de böbrek bozukluğu olan hastalarda nörolojik yan etki gelişme riski yüksektir ve bu etkilerin varlığı yakından izlenmelidir. Rapor edilmiş vakalarda, bu reaksiyonlar genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olmuştur (*Bkz:* İstenmeyen etkiler)

Hidrasyon durumu: Asikloviri yüksek dozda oral olarak alan hastalarda yeterli hidrasyon sağlandığına dikkat edilmelidir.

Tüm hastalar, özellikle aktif lezyonlar görülmeye başladığında, virüsü yayma

potansiyelinden kaçınmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

HERNOVİR tabletler laktoz içermektedirler. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Önemli bir etkileşim belirlenmemiştir. Asiklovir aktif renal tübüler sekresyon ile değişmeden idrarla atılır. Bu mekanizma ile yarışan ve asiklovir ile birlikte verilen herhangi bir ilaç asiklovir plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Probenesid ve simetidin bu mekanizma ile asiklovirin EAA değerini artırır ve renal klerensini azaltır. Benzer artışlar asiklovir, bağışıklığı baskılanmış transplant hastalarında kullanılan yüksek doz mikofenolat mofetil ile birlikte kullanıldığında, asiklovir ve mikofenolatın inaktif metabolitinin EAA değerinde de gösterilmiştir. Bununla birlikte asiklovirin geniş terapötik indeksi nedeniyle doz ayarlaması gerekli değildir.

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

Veri yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Veri yoktur.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

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

Sınırlı sayıdaki gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, asiklovir'in gebelik üzerinde ya da fötusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /embriyonal / fötal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3). Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Asiklovir pazarlanması sonrasında herhangi bir asiklovir formülasyonu kullanan kadınlarda gelişen gebeliklerin kayıtları belgelenmiştir. Bu verilerde asiklovir kullanan gebelerde saptanan doğum kusurlarında genel popülasyona göre artış olmadığı saptanmıştır. Saptanan doğum kusurlarından herhangi biri ortak bir neden düşündürecek bir özellik ya da örüntü göstermemiştir. Asiklovirin kullanımı ancak potansiyel yararların olası risklere ağır bastığı durumlarda düşünülmelidir.

##### **Laktasyon dönemi**

200 mg asiklovirin günde 5 kez oral uygulanmasını takiben asiklovir anne sütünde bu dozda ulaşılan plazma düzeylerinin 0.6-4.1 katı konsantrasyonlarda saptanmıştır. Bu düzeyler anne sütü ile beslenen bebeklerin 0.3 mg/kg/gün'e kadar asiklovir dozuna maruz kalmaları ihtimalini gösterir. Bu nedenle emziren anneye HERNOVİR uygulanırken dikkatli olunması önerilir.

##### **Üreme yeteneği/ Fertilité**

Kadın fertilitésini üzerine etkisi hakkında veri bulunmamaktadır. 20 erkek hastada yapılan bir

çalışmada, 6 ay boyunca her gün 1 gr oral asiklovir uygulaması ardından sperm sayısı, hareket ve morfolojisinde klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir.

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

Hastanın araç ve makine kullanma yeteneği değerlendirilirken, hastaların klinik durumu ve asiklovirin advers etki profili akılda bulundurulmalıdır. Asiklovirin araç kullanma performansı veya makine kullanma yeteneği üzerine etkisi hakkında herhangi bir çalışma yoktur.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers etkilerle ilgili sıklık kategorileri aşağıda verilmiştir. Çoğu etki için, insidansı hesaplamak için uygun veri yoktur. İlaveten advers etkiler, endikasyona bağlı insidanslarında değişken olabilirler.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anemi, lökopeni, trombositopeni

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anafilaksi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, psikotik sendromlar, ajitasyon, konfüzyon

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Tremor, ataksi, dizartri, konvülziyonlar, somnolans, ensefalopati, koma

Yukarıdaki etkiler (Psikiyatrik ve sinir sistemi hastalıkları) genellikle geri dönüşümlüdür ve özellikle renal yetmezliği olan ve önerilen dozun üzerinde doz alan veya diğer predispozan faktörlere sahip hastalarda rapor edilmişlerdir (Bkz: Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

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

Seyrek: Dispne

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı

#### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Seyrek: Bilirubin ve karaciğer ile ilgili enzimlerde geri dönüşümlü yükselmeler Çok seyrek: Hepatit, sarılık

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

Yaygın: Kaşıntı, döküntü (fotosensivite dahil)

Yaygın olmayan: Ürtiker, saç dökülmesinde hızlanma Seyrek: Anjiyoödem

Yaygın olmayan saç dökülmesinde hızlanma bildirilmiş ise de bu tip dökülme çok çeşitli

hastalıklar ve ilaçlarla bağlantılı olabileceğinden asiklovir ile ilişkisi açık değildir.

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

Seyrek: Kan üre ve kreatininde yükselme Çok seyrek: Akut renal yetmezlik, renal ağrı (Renal ağrı, renal yetmezlikle alakalı olabilir.)

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

Yaygın: Yorgunluk, ateş

#### 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**

### *Belirtiler*

Asiklovir sadece gastrointestinal sistemden kısmen emilir. Genelde 20 g'a kadarlık bir dozun bir kerede alınmasının ciddi toksik etkilere yol açması beklenmez. Yanlışlıkla günlerce tekrar eden yüksek doz oral asiklovir alınması ile gastrointestinal (bulantı-kusma) ve nörolojik belirtiler (baş ağrısı, konfüzyon) görülebilir. İntravenöz olarak asiklovirin yüksek dozda alınması ile serum kreatinin ve kan üre düzeylerinde artma görülür ve böbrek yetmezliği gelişebilir. İntravenöz asiklovirin yüksek dozda alınması konfüzyon, halüsinasyon, ajitasyon ve nöbetlerle seyreden nörolojik belirtilerle ortaya çıkabilir.

### *Tedavi*

Toksosite belirtileri gösteren hasta yakın olarak izlenmelidir. Hemodiyaliz asiklovirin atılımını önemli ölçüde artırır ve semptomatik doz aşımı durumunda tedavi göz önünde bulundurulmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

ATC kodu: J05AB01

Farmakoterapotik grup: Nükleozid ve nükleotid inhibitörleri

Asiklovir *Herpes simplex virüs* (HSV) tip 1 ve 2, *Varicella zoster virüs* (VZV), *Epstein Barr virüs* (EBV) ve *Cytomegalovirus* (CMV) dahil insan herpes virüslerine karşı in vitro ve in vivo inhibitör etkisi olan sentetik bir pürin nükleozid analogudur. Asiklovir hücre kültüründe en yüksek antiviral etkililiği HSV-1'e karşı gösterir, bunu (azalan bir etkinlik sırasıyla) HSV-2, VZV, EBV ve CMV izler. Asiklovirin HSV-1, HSV-2, VZV, EBV ve CMV'ye karşı inhibitör etkisi yüksek seçicilik gösterir. Enfekte olmamış ve normal hücrelerdeki timidin kinaz (TK) enzimi asikloviri bir substrat olarak etkin bir şekilde kullanmaz. Bu nedenle asiklovirin memeli konak hücrelerine karşı toksisitesi düşüktür; oysa HSV, VZV ve EBV'nin kodladığı TK asikloviri bir nükleozid analogu olan asiklovir monofosfata çevirir ve daha sonra hücresel enzimler bunu difosfat ve trifosfata dönüştürürler. Asiklovir trifosfat virüsün DNA polimerazını etkileyerek virüs DNA'sına girer, zincirin sonlanmasını sağlayarak virüs DNA replikasyonunu inhibe eder.

Ağır immün yetersizliği olanlarda uzun ve tekrarlayan asiklovir tedavisi, sürdürülen asiklovir tedavisine yanıt vermeye duyarlılığı azalmış virüs suşlarının oluşmasına yol açabilir. Duyarlılığı azalmış olan klinik izolatların çoğunda göreceli olarak viral TK yoktur, ancak bazı suşlarda viral TK ve DNA polimerazın farklı olduğu da saptanmıştır. HSV izolatlarının in vitro asiklovire maruz kalması da daha az duyarlı suşların oluşmasına sebep olabilir. HSV izolatlarının in vitro duyarlılığı ile asiklovir tedavisine cevap arasındaki ilişki henüz açıklık kazanmamıştır.

Tüm hastalar, özellikle aktif lezyonlar görülmeye başlandığında, virüsü yayma potansiyelinden kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Asiklovir bağırsaktan sadece kısmen emilir. Dört saatte bir 200 mg'lık doz uygulanmasını takiben ortalama kararlı durum doruk plazma konsantrasyonu ( $C_{ss}$  maks) 3.1  $\mu$ mol (0.7  $\mu$ g/ml) ve eşdeğer en düşük plazma düzeyleri ( $C_{ss}$  min) 1.8  $\mu$ mol (0.4  $\mu$ g/ml) bulunmuştur. Dört saatte bir 400mg ve 800mg'lık doz uygulamasını takiben buna bağlı  $C_{ss}$  maks değerleri sırasıyla 5.3  $\mu$ mol (1.2  $\mu$ g/ml) ve 8  $\mu$ mol (1.8  $\mu$ g/ml) ve eşdeğer  $C_{ss}$  min değerleri 2.7  $\mu$ mol (0.6  $\mu$ g/ml) ve 4  $\mu$ mol (0.9  $\mu$ g/ml)'dur.

Yetişkinlerde 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, veya 10 mg/kg'lık dozların 1 saatlik infüzyonundan sonra elde edilen  $C_{ss}$  maks değerleri sırasıyla 22.7  $\mu$ mol (5.1  $\mu$ g/ml), 43.6  $\mu$ mol (9.8  $\mu$ g/ml), ve 92  $\mu$ mol (20.7  $\mu$ g/ml) 'dür. 7 saat sonra eşdeğer en düşük plazma düzeyleri ( $C_{ss}$  min) sırasıyla 2.2  $\mu$ mol (0.5  $\mu$ g/ml), 3.1  $\mu$ mol (0.7  $\mu$ g/ml) ve 10.2  $\mu$ mol (2.3  $\mu$ g/ml)'dir. 1 yaşın üstündeki çocuklarda, 5mg/kg ve 10 mg/kg'lık dozlar yerine 250 mg/m<sup>2</sup> ve 500 mg/m<sup>2</sup>'lık dozlar kullanıldığında elde edilen ortalama en yüksek ( $C_{ss}$  maks) ve en düşük ( $C_{ss}$  min) değerleri benzerdir. 10 mg/kg'lık bir dozun 8 saatte bir, 1'er saatlik infüzyonlar halinde uygulandığı yenidoğanlarda (0-3 ay),  $C_{ss}$  maks'ın 61.2  $\mu$ mol (13.8  $\mu$ g/ml) ve  $C_{ss}$  min'de 10.1  $\mu$ mol (2.3  $\mu$ g/ml) olduğu görülmüştür. Her 8 saatte bir 15 mg/kg'lık dozla tedavi edilen ayrı bir neonatal grubunda  $C_{maks}$  83.5  $\mu$ mol (18.8  $\mu$ g/ml) ve  $C_{min}$  14.1  $\mu$ mol (3.2  $\mu$ g/ml) ile yaklaşık olarak dozla orantılı yükselmeler gözlenmiştir.

### Dağılım:

Beyin omurilik sıvısı (BOS) düzeyleri plazma düzeylerinin yaklaşık %50'sidir. Plazma proteinlerine bağlanma göreceli olarak düşük (%9-%33 arası) olup, bu nedenle ilaç etkileşimleri beklenmez.

### Biyotransformasyon:

Veri yoktur.

### Eliminasyon:

İntravenöz asiklovir ile yapılan çalışmalar erişkinlerde terminal plazma yarı ömrünün yaklaşık 2.9 saat olduğunu göstermektedir. İlacın çoğu değişime uğramadan böbreklerden atılır. Asiklovirin böbrek klerensi, kreatinin klerensinden daha yüksektir; bu, ilacın böbrekler yolu ile atılmasında glomerül filtrasyonuna ek olarak tübüler sekresyonun da katkıda bulunduğunu gösterir. Asiklovirin tek önemli metaboliti olan 9-karboksimetoksi-metilguanin idrarda saptanan ilacın %10-15'ini oluşturur. Asiklovir 1g probenesidten bir saat sonra verildiğinde terminal yarı ömrü ve EAA değeri sırasıyla %18 ve %40 artar.

10 mg/kg'lık bir dozun 8 saatte bir, 1'er saatlik infüzyonlar halinde uygulandığı yenidoğanlarda (0-3 ay), terminal plazma yarılanma ömrü 3.8 saat olarak belirlenmiştir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Yaşlılarda artan yaşla kreatinin klerensinde görülen azalmaya bağlı olarak total vücut klerensi de düşer, ancak terminal plazma yarı ömründe çok az bir değişme olur. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ortalama terminal yarı ömür 19.5 saat olarak saptanmıştır. Hemodiyaliz sırasında ortalama asiklovir yarı ömrü 5.7 saattir. Plazma asiklovir düzeyleri diyaliz sırasında %60 oranında düşmüştür.

Asiklovir ve zidovudinin her ikisi birden HIV enfeksiyonlu hastalara uygulandığında bir değişiklik gözlenmemiştir.

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

#### *Mutajenite*

In vivo ve in vitro mutajenite testlerinin geniş kapsamlı sonuçları, asiklovirin erkekte genetik bir risk rolünün olmadığını göstermiştir.

#### *Karsinojenite*

Farelerde ve sıçanlardaki uzun süreli çalışmalarda karsinojenik olduğuna rastlanmamıştır.

#### *Fertilite*

Sıçanlarda ve köpeklerde tüm toksisiteyle ilişkili spermatojenez üzerine çoğunlukla geri dönüşümlü advers etkiler, sadece yüksek asiklovirin sistemik dozlarında bildirilmiştir. Farelerde yapılan iki jenerasyon çalışması fertilite üzerine oral olarak alınan asiklovirin herhangi bir etkisini ortaya koymamıştır.

#### *Teratojenite*

Standart testlerinde asiklovirin sistemik uygulanması farelerde, sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik veya embriyotoksik etkilere neden olmamıştır.

Sıçanlarda yapılan standart olmayan bir çalışmada, fetal anormallikler gözlemiştir fakat sadece yüksek subkütanöz dozları takiben maternal toksisite meydana gelmiştir. Bu bulguların klinik kanıtları kesin değildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz (inek sütü kaynaklı)

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

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

25 C°'nin altındaki kuru yerde saklanmalıdır.

## **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

Alüminyum / PVC blister  
Kutuda 25 tablet halinde

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.  
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10  
34768 Ümraniye / İSTANBUL  
Tel:( 216 ) 633 60 00  
Fax:( 216 ) 633 60 01

## **8. RUHSAT NUMARASI**

193/70

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

İlk ruhsat tarihi: 18.10.1999  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**