

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

THEOLONG 600/200 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin maddeler:

Asetilsistein 600 mg

Teofilin 200 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat 2230 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan tablet.

Beyaz, yuvarlak, düz yüzeyli efervesan tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Asetilsistein teofilin kombinasyonu astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kronik bronşit tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde, yetişkinlerde ve 14 yaşın üstündeki çocuklarda önerilen THEOLONG dozu günde bir veya 2 efervesan tablettir.

Tedavi süresi aksi önerilmedikçe 4-5 günden daha uzun olmamalıdır.

##### Uygulama şekli:

THEOLONG, ağızdan kullanım içindir.

THEOLONG efervesan tablet bir bardak suda (150 mL) eritilerek bekletmeden içilmelidir.

Alınan gıdanın teofilinin biyoyararlanımı üzerinde etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ancak tok iken alındığında absorpsiyon mekanizmalarını etkilediği ve açken alınana nazaran serum değerlerinde farklılıklar olacağı düşünülmektedir.

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenilirlik ve etkinliği araştırılmamıştır. Ağır karaciğer yetmezliği ve sirozu olan hastalarda (Chil-Pugh Klas C) asetilsistein eliminasyonu yavaşlayarak kan konsantrasyonu yükselebilir ve yan etkileri artabilir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

On dört yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşla birlikte teofilin klerensinde azalma eğilimi olacağından, yaşlılarda doz ayarlaması gerekebilmekte ve yakından izlem önerilmektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

THEOLONG,

- İlaç bileşenlerinden birine, ksantinlere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda ,
- İçeriğinde bulunan teofilin etkin maddesinden dolayı kontrol edilemeyen aritmi, hipertroidizm, peptik ülser, kontrol edilemeyen epileptik nöbet ve 30 aylıktan küçük çocuklarda kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Asetilsistein etkisiyle solunum yollarında birikmiş müköz salgılar eriyip sulanarak çoğalabilir ve ekspektorasyonda artışa neden olabilir. Öksürük refleksi yeterli değilse sonlum yollarını temiz ve açık tutmaya özen gösterilmelidir.

THEOLONG, astımı olan ve bronkospazm geçirmiş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Ağır karaciğer yetmezliği ve sirozu olan hastalarda (Chil-Pugh Klas C) asetilsistein eliminasyonu yavaşlayarak kan konsantrasyonu yükselebilir ve yan etkileri artabilir (Bkz. Bölüm 4.2, 5.2).

THEOLONG bulantı ve kusmayı arttırabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır.

Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik hastalarda asetilsisteinin tonik-klonik konvülsiyonlara neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Kalp rahatsızlığı (özellikle angina pectoris, konjestif kalp yetmezliği), taşiaritmi, akut pulmoner ödem, hipertiroid, ciddi karaciğer rahatsızlığı (siroz, akut hepatit), böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, epilepsi, sepsis, şok, 24 saat veya daha uzun süreli yüksek ateş, peptik ülser (mide ve duodenal) bulunan hastalarda dikkatli olunmalı ve doktor bilgilendirilerek duruma en uygun tedavinin yürütülmesi sağlanmalıdır.

Teofilin aktif peptik ülser (teofilin peptik asit salgısını artırdığından peptik ülser uygun bir tedavi ile kontrol edilmelidir), nöbet bozuklukları ve kardiyak aritmide (bradiaritmi hariç) dikkatli kullanılmalıdır.

Önerilen dozlar uygun kullanıldığında serum seviyeleri 20 mcg/ml'nin üstüne çıktığı çok nadiren görülür. Ancak herhangi bir nedenden dolayı teofilin plazma klerensinin düştüğü kişilerde uygun dozlar alınsa bile yüksek serum seviyelerine neden olabilir ve potansiyel toksisite görülebilir. Teofilin daha az ciddi sayılabilecek toksisite belirtileri (bulantı ve huzursuzluk gibi) tedavinin başlangıcında sıkca görülebilir, ancak bunlar genellikle geçicidir. Bu tür belirtilerin tedavinin idame aşamasında tekrar ortaya çıkması, serum konsantrasyonunun 20 mcg/ml'nin üzerine çıktığını gösterir. Bu durumda ilacın kullanımı durdurulmalı ve doktora başvurulmalıdır.

Aşırı miktarda kafein ihtiva eden yiyecek ve içecek (kola, kahve, çikolata) alımından kaçınılmalıdır.

#### *Sodyum uyarısı*

THEOLONG her dozunda 26.54 mmol (610.52 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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

##### *Asetilsistein ile bağlantılı etkileşimler*

İlaç etken maddelerinden biri olan asetilsistein ile ilaç etkileşimi çok nadirdir. Antitüssiflerle kombine olarak kullanılırsa öksürük refleksinin durması ile tehlikeli bir tıkanma bulgusu oluşabilir. Bu gibi durumlarda doktora danışılmalıdır. Antibiyotiklerden tetrasiklin hidroklorür (doksisisiklin için geçerli değildir) ile ayrı ve en az 2 saat aralıkla kullanılmalıdır. Aynı anda nitroglicerine kullanılırsa trombosit agregasyonu durdurucu etki oluşabilir fakat bu etki hakkındaki bilgiler henüz yeterli değildir.

### *Teofilin ile bağlantılı etkileşimler*

Teofilin çok çeşitli ilaçlarla etkileşime girer. Etkileşim farmakodinamik karakterde olabileceği gibi daha çok farmakokinetik olarak gerçekleşir. Kullanılan bir başka ilacın teofilinin klerens hızında yapmış olduğu değişiklikler sonucunda serum teofilin konsantrasyonunda artış veya azalmalar meydana gelebilir. Teofilin klerensini azaltıcı (P450 1A<sub>2</sub> inhibisyonu yapan) etkisi bulunan bir ilacı (simetidin, eritromisin gibi) henüz kullanmış bir hastada terapötik teofilin konsantrasyonu daha düşük bir teofilin dozu ile elde edilebilir. Eğer hasta teofilin klerensini artırıcı (P450 1A<sub>2</sub> indüksiyonu yapan) bir ilacı (rifampin gibi) kullanmış ise bu takdirde terapötik teofilin konsantrasyonu için gerekli teofilin dozu daha fazla olacaktır. Klerens artırıcı ilaç kesildiğinde teofilin dozu uygun şekilde azaltılmadığı durumda vücuttaki teofilin miktarı potansiyel toksik seviyeye ulaşabilir. Klerensi inhibe eden ilacın kesilmesi durumunda ise, teofilin dozu uygun şekilde artırılmadığı takdirde serum teofilin konsantrasyonunda bir azalma olacaktır. Teofilin alan bir hastada yeni bir ilaca başlamadan önce teofilinle bu ilaç arasında herhangi bir etkileşimin rapor edilip edilmediğini belirlemek için ilacın prospektüsüne ve/veya tıbbi literatüre başvurulmalıdır.

#### Etki artırıcılar/toksisite

Allopurinol, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerler, karbamazepin, simetidin, siprofloksazin, kortikosteroidler, disulfiran, efedrin, eritromisin, interferon, izoniazid, diüretikler, makrolidler, meksiletin, oral kontraseptivler, propranolol, kinolonlar, tribendazol, troid hormonları, trolendomis, ziloton, konjestif kalp yetmezliği, sağ kalp yetmezliği, ateş/viral hastalıklar, hepatik siroz etki artırıcılarıdır.

#### Etki azaltıcılar

Aminoglutetimid, barbitüratlar, karbamazepin, kömür, yüksek proteinli karbonhidrat diyeti, hidantoinler, izoniazid, i.v. isoproterenol, ketokonazol, kıvrım diüretikler, fenobarbital, fenitoin, rifampin, sigara içimi, sulfonpirazon, semptomimetikler teofilinin etkisini azaltmaktadırlar.

Tedavi sırasında ayrıca bu ilaçlar kullanılıyorsa klinik gözetim ve plazma teofilin takibi gerekmektedir. Elde edilen verilere göre tedavi boyunca teofilin dozajı yeniden ayarlanmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

## **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

Planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

### **Gebelik dönemi**

THEOLONG'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

THEOLONG, hayvanlardaki üreme çalışmaları her zaman insanlardaki cevabın bir göstergesi olmadığından gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Asetilsisteinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Teofilin anne sütüne geçer.

Emziren kadınlarda THEOLONG kullanımı önerilmemektedir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Asetilsisteinin fertiliteyi olumsuz etkilemesi yönünde bir sonuç tespit edilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

14 haftalık çalışmalarda B6C3F1 farelere 120, 270 ve 500 mg/kg dozlarına kadar teofilin verilmiş ve üreme yeteneğini etkilediği belirlenmiştir..

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

Araç ve makine kullanmaya karşı olumsuz bir etkisi yoktur.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Tüm ilaçlar gibi THEOLONG'un içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

#### **Her bileşen hakkında bilgi**

##### *Asetilsistein*

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

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)

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar (kaşıntı, ürtiker, eksantem, raş, bronkospazm, anjiyoödem, taşikardi ve hipotansiyon).

Çok seyrek: Şoka kadar gidebilen anafilaktik reaksiyonlar.

#### **Solunum yolu hastalıkları:**

Seyrek: Dispne, bronkospazm (özellikle bronşiyal astımla birlikte hiperreaktif bronşiyal sistem hastalıkları olanlarda rastlanmaktadır).

#### **Gastrointestinal bozukluklar:**

Seyrek: Stomatit, mide yanması, mide bulantısı, kusma ve diyare.

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin reaksiyonlar:**

Çok seyrek: Ateş

Ayrıca, çok seyrek olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları kapsamında asetilsistein kullanımına bağlı hemoraji oluşumu bildirilmiştir. Trombosit agregasyonunda azalma olabilmektedir.

##### *Teofilin*

#### **Gastrointestinal hastalıklar:**

Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, hematemez, diyare, kanamalı ülser ve oklusive sendromu, gastroözofajiyal reflüye neden olarak aspirasyona bağlı bronkospazm

**Santral sinir sistemi hastalıkları:**

Baş ağrısı, titreme, irritabilite, huzursuzluk, sersemlik, refleks hipereksitabilitesi, kas seyirmesi, konvülsiyon, depresyon ve davranış bozuklukları.

**Kardiyovasküler hastalıklar**

Palpitasyon, sinüs taşikardisi, ventriküler aritmi, hipotansiyon, dolaşım yetmezliği.

**Solunum sistemi hastalıkları:**

Taşipne, respiratuvar arrest.

**Renal hastalıklar:**

Proteinüri, geçici diürez, üriner retansiyon.

**Diğer:**

Ateş, hiperglisemi, deride döküntü, saç dökülmesi.

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Semptomlar:“Yan etkiler/Advers etkiler” bölümünde anlatılan semptomlara ek olarak diürez, susama, delirium, hipertermi, taşipne, aritmi, elektrolit bozuklukları, konvülsiyonlar ve koma görülebilir.

Tedavi: Hastada konvülsiyon yoksa, gastrik lavaj endikedir. Yüksek dozda hızlı etkili laksatifleri takiben aktif karbon ve 10 g sodyum sülfat uygulanmalıdır. Teofilin plazma düzeyi 20 µg/ml'nin altına inene kadar aktif kömür 6 saatte bir tekrarlanmalıdır. Hasta kardiyak monitöre bağlanmalı ve aritmiler takip edilmelidir. Gerektiğinde uygun bir antiaritmik ilaç uygulanmalıdır. Başta hipokalemi olmak üzere metabolik bozukluklar düzeltilmeli ve konvülsiyonlar bir antikonvülsan ilaç ile kontrol altına alınmalıdır. Ağır teofilin intoksikasyonunda (örneğin plazma düzeyi 40 µg/ml'den daha yüksek) aktif kömür ile hemoperfüzyon düşünülmelidir. Ayrıca gereken semptomatik tedavi uygulanır.

Nadiren de olsa alerjik reaksiyonlar oluşabilir. Böyle durumlarda antihistaminik tedavi uygulanır. Spesifik antidotu mevcut değildir. Destek ve semptomatik tedavi yapılır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Solunum sistemi ilaçları

Teofilin : ATC Kodu: R03DA04

Asetilsistein: ATC Kodu: R05CB01

#### *Asetilsistein*

Asetilsistein bir amino asit olan sistein türevidir. Asetilsistein mukolitik bir ajandır. Asetilsistein sahip olduğu sülfidril grubu ile mukus glikoproteini içindeki disülfid bağlarını kopararak mukoid ve mukopürülan sekresyonlar üzerine mukolitik etki gösterir. Solunum yollarındaki balgamın yoğunluğunu ve yapışkanlığını azaltır, su gibi akıcı hale getirir. Bronşiyal sekresyonların atılımını ve solunumu kolaylaştırarak akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur. Asetilsistein antioksidan bir maddedir. Akciğer ve karaciğerde glutatyon sentezine sistein vericisi olarak katılır ve glutatyon sentezini artırır. Asetilsistein ve glutatyon özellikle akciğerde enfeksiyonlar esnasında nötrofillerin oluşturduğu sigara dumanı ve diğer zararlı maddelerin solunmasıyla ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini bağlar ve muhtemel hücre hasarını önleyerek koruyucu bir etki gösterir.

Asetilsisteinin parasetamol zehirlenmesinde karaciğer harabiyetini azaltıcı etkisi vardır. Normalde parasetamol karaciğerde metabolize edilirken az bir bölümü sitokrom P450 enzim sistemi ile reaktif bir ara metabolite dönüşür. Bu ara metabolitte glutatyon ile konjuge edilerek idrarla atılır. Parasetamol yüksek dozda alınırsa reaktif ara metabolitin oluşumu artar ve glutatyonun azalmasıyla ara metabolitin inaktivasyonu azalır. Bu durumda uygulanan asetilsistein karaciğer hücrelerinde glutatyonu normal düzeylere getirerek ve reaktif metabolite bağlanarak olası karaciğer hasarını önler.

#### *Teofilin*

THEOLONG'un diğer bir etkin maddesi olan teofilin bronkodilatör etkiye sahip bir maddedir. Etkisini fosfodiesterazı inhibe ederek c-AMP düzeyini artırır ve bronşlardaki düz kasları ve pulmoner kan damarlarını gevşeterek bronkodilatör ve diğer düz kaslar üzerinde gevşetici etki ile gösterir. Teofilin, tablet formunda alındığında süratle ve tam olarak emilir. 1-2 saat içinde doruk kan konsantrasyonlarına ulaşır. Yaklaşık %60 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Erişkinlerde büyük ölçüde metabolizasyona uğrayarak %10'u değişmemiş olarak (bu oran yeni



doğmuş bebekler için %50'dir.), kalanı çeşitli metabolitler halinde idrarla itrah edilir. Teofilin'in serum yarı ömrü sigara kullanmayan erişkinlerde 7-9 saat çocuklarda 3-5 saat, sigara kullanan erişkinlerde 4-5 saat; prematürelde, kalp yetmezliğinde, karaciğer veya akciğer hastalığı mevcudiyetinde ise 24 saatin üstündedir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### *Asetilsistein*

Emilim: Asetilsistein oral alımı takiben hızla ve çoğunlukla tamamen absorbe olur. Yüksek ilk geçiş etkisine bağlı olarak oral asetilsisteinin biyoyararlanımı çok düşüktür (yaklaşık %10).

Dağılım: Asetil sistein 1 – 3 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır, aktif metabolit sisteinin doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 2 µmol/l civarındadır. Asetilsistein proteinlere %50 oranında bağlanır. Asetilsistein ve metabolitleri organizmada kısmen serbest olarak, kısmen kararsız disülfidler yoluyla proteinlere bağlanarak ve kısmen de aminoasitlere bağlanmış halde olmak üzere üç farklı formda bulunur.

Sıçanlarda asetilsisteinin plasentayı geçtiği ve amniyotik sıvıda bulunduğu saptanmıştır. 100 mg/kg asetilsisteinin oral uygulamadan 0.5, 1, 2 ve 8 saat sonra L-sistein metabolitinin konsantrasyonu plasmata ve fötüsta maternal plazma konsantrasyonundan daha yüksektir.

İnsanlarda asetilsisteinin kan beyin engelini geçip geçmediğine dair bir bilgi bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon: Karaciğerde farmakolojik olarak aktif metaboliti olan sisteine, ayrıca diasetilsistine, sistine ve miks disülfidlere metabolize edilir.

Eliminasyon: Asetilsistein, çoğunlukla inaktif metabolitler halinde böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Asetilsisteinin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2.27 saattir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bir bozukluk plazma yarı ömrünün 8 saate kadar uzamasına yol açar.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum: Veri yoktur.

## *Teofilin*

Absorbsiyon: Teofilin insana tek doz verilmesi halinde (350 mg) absorbsiyon yarılanma ömrü 2.1-2.7 saattir.

Dağılım: Proteinlere bağlanması sağlıklı kişilerde %52–65; yeni doğmuşlarda, %32-40; karaciğer hastalığı bulunanlarda %20-40'dır.

Metabolizma: Teofilin büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir.

Eliminasyon: Eliminasyon yarılanma ömrü 10-27 saattir. Doruk plazma konsantrasyonuna ilaç alımından 6-9 saat sonra ulaşılmaktadır. Eliminasyonun ana yolu böbreklerdir. Dozun % 8 kadarı değişmemiş olarak, %40'ı dimetil ürik asid, %36'sı 3-metil-ksantin ve %16'sı 1-metilürik asid olarak atılır.

Teofilinin yarılanma ömrü fazla sigara içimine bağlı olarak %40 kadar azalabilir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum: Plazma teofilin seviyeleri lineer farmakokinetik özellik göstermekte, ancak renal eliminasyonu non-lineer özellik göstermektedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Karaciğer yetmezliği olan hastalarda:

İlerlemiş karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Klas C) hastalarda asetilsisteinin ortalama eliminasyon yarı ömrü (T<sub>1/2</sub>) % 80 uzar ve klerens % 30 azalır.

#### Böbrek yetmezliği olan hastalarda:

Veri bulunmamaktadır.

#### Geriyatrik hastalarda

Geriyatrik popülasyonlarda asetisistein farmakokinetiği üzerine yeterli bilgi mevcut değildir. Yaşlı erişkin hastalarda (>60 yaş) teofilin klerensi, sağlıklı gençlere oranla ortalama %30 daha düşüktür. Yaşlı hastalarda sıklıkla serum teofilin konsantrasyonları izlenmelidir

#### Pediyatrik hastalarda:

N-asetilsisteinin eliminasyon yarı ömrü (T<sub>1/2</sub>) yeni doğmuşlarda (11 saat) yetişkinlerdekinden (5, 6 saat) daha uzundur. Diğer yaş grupları için farmakokinetik bilgi bulunmamaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

#### *Asetilsistein*

Geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

#### *Teofilin*

İnsanlar için önerilen doz dışında, diğer dozlarla yapılan hayvan toksikoloji çalışmalarından yan etiler tahmin edilebilir değildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Peg 6000

PVPK-30

Sukraloz (E955)

Sitrik asit anhidrus,

Sodyum hidrojen karbonat

Böğürtlen aroması

Kayıısı aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf Ömrü**

24 ay

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

25<sup>0</sup>C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 ve 20 efervesan tablet PE/Alüminyum/PET ve karton kutu ambalaj içerisinde sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:2/2 Tozkoparan Güngören/İSTANBUL

Tel: 0 212 481 20 95

Fax: 0 212 481 20 95

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

238/47

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 21.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**