

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROTATEQ oral kullanım için çözelti

Canlı, oral rotavirüs aşısı

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Her bir 2 mL'lik doz;

Rotavirüs serotip\* G1.....minimum  $2,2 \times 10^6$  IU<sup>1,2</sup>

Rotavirüs serotip\* G2.....minimum  $2,8 \times 10^6$  IU<sup>1,2</sup>

Rotavirüs serotip\* G3.....minimum  $2,2 \times 10^6$  IU<sup>1,2</sup>

Rotavirüs serotip\* G4.....minimum  $2,0 \times 10^6$  IU<sup>1,2</sup>

Rotavirüs serotip\* P1(8).....minimum  $2,3 \times 10^6$  IU<sup>1,2</sup>

\* Vero hücrelerinde üretilmiş, canlı, tekrar çeşitlendirilmiş insan-sığır rotavirüsü

<sup>1</sup> Enfeksiyöz üniteler

<sup>2</sup> En düşük güvenilirlik limiti olarak (p=0.95)

#### Yardımcı maddeler:

Sukroz .....1080 mg

Sodyum sitrat ..... 127 mg

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat .... 29.8 mg

Sodyum hidroksit ..... 2.75 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti

Soluk sarı, hafif bir pembelik içerebilen, berrak bir çözeltilidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ROTATEQ, 6-32 haftalık bebeklerde ve çocuklarda G1, G2, G3, G4 serotiplerinin sebep olduğu rotavirüs gastroenteritinin önlenmesinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

ROTATEQ üç doz halinde uygulanmalıdır.

İlk doz 6 haftalıktan sonra ve 12 haftadan geç olmamak kaydıyla uygulanır.

ROTATEQ gebeliğin en az 25. haftasında doğan prematüre bebeklere uygulanabilir. Bu bebekler ROTATEQ ilk dozunu en az 6-12 haftalar arasında almalıdır.

Dozlar arasında en az 4 hafta aralık olmalıdır.

Her üç dozun da 32 haftanın sonunda verilmiş olması gerekmektedir.

ROTATEQ'in diğer rotavirüs aşlarıyla değiştirilebilirliğine dair herhangi bir çalışma mevcut olmadığından ilk immünizasyon için ROTATEQ alan bebekler bir sonraki dozlar için de aynı aşığı almalıdır.

Eğer herhangi bir nedenle eksik doz uygulanırsa (örn. bebek aşısı tükürür veya mide muhteviyatı ile dışarı atarsa) yerine tekrar doz önerilmez. Çünkü klinik çalışmalarda bu tip uygulama incelenmemiştir. Bebek tavsiye edildiği şekilde, serinin geri kalan dozlarını almaya devam etmelidir.

3 dozluk serinin uygulanmasını takiben daha fazla doz uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1 korumanın sürekliliği ile ilgili mevcut bilgiler).

### **Uygulama şekli**

Yalnızca oral uygulama içindir.

**ROTATEQ HİÇ BİR KOŞULDA ENJEKTE EDİLMEMELİDİR.**

ROTATEQ, yiyecek, içecek veya anne sütünden bağımsız olarak verilebilir.

Uygulama ile ilgili açıklama için bkz. bölüm 6.6

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Aktif madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Bir önceki rotavirüs uygulamasında oluşan aşırı duyarlılık
- Geçmişte intususepsiyon (barsak düğümlenmesi) oluşmuş olması
- İntususepsiyonu tetikleyici olarak, gastrointestinal sistemde konjenital malformasyonlar
- Bilinen immün yetmezliği olan veya şüphelenilen bebeklerde kontrendikedir. Asemptomatik HIV enfeksiyonunun ROTATEQ'in güvenliliğini veya etkililiğini etkilemesi beklenmez. Ancak yeterli bilgi mevcut olmadığından asemptomatik HIV'li bebeklerde ROTATEQ uygulaması önerilmez.
- Akut şiddetli febril hastalık durumunda ROTATEQ uygulaması ertelenmelidir. Minör bir enfeksiyonun varlığı immünizasyon için kontrendikasyon oluşturmaz.
- Eğer bebek kusma veya ishal geçirmekte ise ROTATEQ uygulaması ertelenmelidir.

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

İmmün sistemi baskılanmış, HIV ile enfekte olmuş, aşı dozundan önce 42 gün içinde kan transfüzyonu veya immün globulin almış olan bebeklerde ROTATEQ uygulamasının güvenliliği ve etkililiğine dair bilgi mevcut değildir.

Yapılan çalışmalarda ROTATEQ aşısı, uygulanan bebeklerin %8.9'unda hemen hemen 1.dozdan sonraki haftada ve sadece bir bebekte (%0.3) 3.dozdan sonra dışkılarında saptanmıştır. Doz uygulamasından sonra 7 gün içinde atılım doruğa ulaşır. Teorik olarak aşısındaki virüsün seronegatif kişilere bulaşma ihtimali vardır. ROTATEQ immün yetmezliği olan (maligniteleri olan hastalar, immün sistemi baskılanmış ve immün sistemi baskılayıcı tedavi alan hastalar) kişilerle yakın temasta olanlara uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Aynı zamanda yeni aşı olmuş bebeklerin bakımını yapan kişilerde özellikle dışkı temizlenirken hijyene çok dikkat etmelidir.

Yapılan bir klinik çalışmada ROTATEQ 25-36 haftalık gebelik periyodundan sonra doğmuş olan yaklaşık 1000 bebeğe uygulanmıştır. Doğumdan itibaren 6 haftalıktan sonra ilk doz uygulanır. ROTATEQ'in güvenliliği ve etkililiği bu gruptaki bebeklerde ve zamanında doğan bebeklerde karşılaştırılabilir. Ancak yaklaşık 1000 bebeğin 19'u 25-28 haftalık iken doğmuş, 55 bebek 29-31 haftalık doğmuş ve geri kalan bebekler 32-36 haftalık iken doğmuşlardır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.1).

Çok erken doğmuş bebeklerde (gebeliğin 28. haftasından önce) özellikle daha önceden solunumun olgunlaşmadığı durumlarda primer immünizasyon serisi uygulanırken potansiyel apne riski nedeniyle 48-72 saat boyunca solunumun izlenmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu grup bebeklerde aşının yararları çok yüksek olduğundan aşı yapılması durdurulmamalı veya geciktirilmemelidir.

Büyüme geriliği veya (kronik diyare dahil) aktif gastrointestinal hastalığı olan bebeklerde güvenilirlik ve etkililik verileri mevcut değildir. Doktorun görüşüne göre aşının yapılmaması daha büyük bir risk almayı gerektiriyorsa ROTATEQ bu bebeklerde dikkat göstererek uygulanabilir.

ROTATEQ'in koruyucu etki seviyesi her üç dozun da tamamlanmasıyla elde edilir. Diğer tüm aşılarda olduğu gibi ROTATEQ'te tüm bebeklerde tamamen koruma sağlamayabilir. ROTATEQ gastroenteritte rotavirüs haricindeki diğer patojenlere karşı koruma sağlamaz.

Avrupa, ABD, Latin Amerika ve Asya'da rotavirüs gastroenteritine karşı etkililik çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sırasında en yaygın olarak sirküle olan serotip G1P1[8] iken G2P[4], G3P1[8], G4P1[8], ve G9P1[8] daha seyrek olarak tanımlanmıştır. Diğer popülasyonlarda başka serotiplere karşı ROTATEQ'in koruma kapsamı bilinmemektedir.

Sonradan maruziyet halinde ROTATEQ'in profilaksisi ile ilgili klinik veri mevcut değildir.

ROTATEQ 1080 mg sukroz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu aşığı kullanmamaları gerekir.

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

ROTATEQ ile birlikte diğer infant aşuları 2, 4 ve 6 aylık bebeklere uygulandığında aşuların immün yanıt ve güvenilirlik profillerinin etkilenmediği kanıtlanmıştır. Bu nedenle ROTATEQ şu monovalan veya kombine aşılardan herhangi biriyle birlikte verilebilir (hekzavalan aşular [DtaP-HBV-IPV/Hib] dahil): difteri-tetanoz-aselüler boğmaca (DTaP), *haemophilus influenzae* tip b aşuları (Hib), inaktif veya oral polio aşuları (IPV veya OPV); (bir sonraki paragrafta bakınız), hepatit B aşısı (HBV) ve konjüge pneumokok aşısı.

ROTATEQ ve oral polio aşısı (OPV) birlikte uygulandıklarında polio antijenlerine karşı oluşan immün yanıt etkilenmemektedir. Birlikte uygulandıklarında OPV, rotavirüs aşısına karşı oluşacak immün yanıtı hafifçe azalttığı halde halen şiddetli rotavirüs gastroenteritine karşı klinik korumamın etkilendiğine dair veri yoktur. OPV ile ROTATEQ uygulaması arasında 2 hafta ara olduğundan ROTATEQ'e karşı oluşan immün yanıt etkilenmez.

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

##### **Genel tavsiye**

Bebeklerde kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

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

Bebeklerde kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

##### **Gebelik dönemi**

Bebeklerde kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

##### **Laktasyon dönemi**

Bebeklerde kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

##### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Bebeklerde kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

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

Bebeklerde kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Bir grup bebekte yapılan 3 plasebo kontrollü klinik çalışmada (n=6130, ROTATEQ verilen bebekler ve 5560 plasebo verilen bebekler) aşılamaya sonrasında 42 gün içerisinde diğer pediyatrik aşılarla veya tek başına kullanımında ROTATEQ'in tüm yan etkileri değerlendirilmiştir. Toplamda ROTATEQ uygulanan bebeklerin % 47'sinde advers etkiler görülürken plasebo alan bebeklerin % 45.8'inde advers etkiler gözlenmiştir. En sık rapor edilen ve plasebodan daha çok aşıda görülen advers reaksiyon ateş (% 20.9), diyare (% 17.6) ve kusma (%10.1)'dir.

Sistem organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda listelenmiş gruplarda aşının advers reaksiyonları daha yaygın görülür. 6130 bebeğin ROTATEQ aldığı ve 5560 bebeğin plasebo aldığı üç klinik çalışmanın havuzlanmış verilerindeki advers reaksiyonlarda ROTATEQ alanlar plasebo ile karşılaştırıldığında %0.2 ve %2.5 aralığında artmış insidansla olduğu görülmüştür.

Sıklıklar aşağıdaki şekilde rapor edilmiştir:

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).

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Nazofarenjit

#### **Gastro-intestinal bozukluklar**

Çok yaygın: İshal, kusma

Yaygın olmayan: Üst abdominal ağrı

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

Yaygın olmayan: Döküntü

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

Çok yaygın: Ateş

Plasebo kontrollü 3 klinik çalışmada her bir dozdan 42 gün sonrasına kadar çalışmaya katılanların tümünde (36,150 ROTATEQ alan ve 35,536 plasebo alan) ciddi advers reaksiyonlar değerlendirilmiştir.

Kawasaki hastalığı 36,150 aşı alıcısından 5'inde (%0.1) ve 35536 plasebo alıcısından 1'inde ( $< %0.1$ ) rapor edilmiştir. Relatif risk (RR) 4.9 [%95 CI, 0.6-239.1] (istatistiksel olarak anlamlı değildir)'dir.

Otitis media ve bronkospazm aşılananlarda plaseboya kıyasla belirgin bir şekilde daha fazla rapor edilmiştir. Ancak araştırmacının görüşüne göre aşı ile ilgili olduğu düşünülen vakalar arasında otitis media insidansı (%0.3) ve bronkospazm ( $< %0.1$ ) aşı ve plasebo alanlar için aynı idi.

Herhangi bir doz alımını takiben 42 gün içerisinde aşı alanların % 0.6'sında (34/5560) ve plasebo alanların %0.6'sında (39/6130) hematokezi rapor edilmiştir (farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir)

#### **İntususepsiyon**

İntususepsiyon riski plasebo kontrollü bir çalışmada bebeklerde değerlendirilmiştir. Her bir dozu toplam 42 günlük periyot boyunca 34,387 ROTATEQ alanların 6'sında ve 34,788 plasebo alanların 5'inde intususepsiyon vakası tespit edilmiştir. Relatif risk için %95 CI 0.4, 6.4 idi. Aşı uygulanan bireylerde herhangi bir dozdan sonra herhangi bir zaman diliminde olgu yığılması olmamıştır.

## Pazarlama sonrası raporlar

Aşağıdaki advers etkiler ROTATEQ alımını takiben anında rapor edilmiştir.

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Hematokezi

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

Ürtiker

### Özel popülasyonlarla ilgili ek bilgiler

Çok erken doğmuş premature bebeklerde ( $\leq 28$  hafta) apne (bkz. bölüm 4.4)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı ile ilgili bilgi mevcut değildir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Viral aşı

ATC Kodu: J07BH02

#### Etkililik:

ROTATEQ'in koruyucu etkililiği plasebo kontrollü rotavirüs etkililik ve güvenilirlik çalışmasında (REST) iki yoldan değerlendirilmiştir.

1. Aşılamadan sonra ilk tam rotavirüs sezonu boyunca, üçüncü dozun yapılmasından en az 14 gün sonra aşı G serotipleri G1 ve G4'ün sebep olduğu rotavirüs (RV) gastroenteritinin insidansında azalma şeklinde koruyucu etkililik, 5,673 aşılanmış bebekte (2,384 aşı grubu) ölçülmüştür.
2. Üçüncü doz aşı verildikten sonra 14. günden itibaren RV gastroenteriti ile ilgili olarak hastane ve acile gidiş insidansında azalma şeklinde koruyucu etkililik 68,038 aşılı bebekte (34,035 aşı grubunda) ölçülmüştür.

Bu analizlerin sonuçları aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Bir sezon boyunca aşılama sonrası RV gastroenteritinin insidansında azalma (ROTATEQ n=2,834) (% [%95 CI])						
		Serotip				
Şiddetli hastalık* (G1-G4)	Herhangi bir şiddette (G1-G4)	G1	G2	G3	G4	G9
%98.0 [88.3, 100.0] <sup>§</sup>	%74.0 [66.8, 79.9] <sup>§</sup>	%74.9 [67.3, 80.9] <sup>§</sup>	%63.4 [2.6, 88.2] <sup>§</sup>	%82.7 [<0, 99.6] <sup>§</sup>	%48.1 [<0, 91.6]	%65.4 [<0, 99.3]
Aşılamadan 2 yıl sonrasına kadar RV gastroenteritinde hastane/acile başvuruda azalma (ROTATEQ n=34,035) (% [%95 CI])						
G1-G4		G1	G2	G3	G4	G9
% 94.5 [91.2, 96.6] <sup>§</sup>		%95.1 [91.6, 97.1] <sup>§</sup>	%87.6 [<0, 98.5]	%93.4 [49.4, 99.1] <sup>§</sup>	%89.1 [52.0, 97.5] <sup>§</sup>	%100 [69.6, 100] <sup>§</sup>

\* Şiddet; bir skor olarak tanımlanmış olup >16/24 valide edilmiş klinik skor sisteminde semptomların (ateş, kusma, ishal ve davranış değişiklikleri) yoğunluğu ve uzunluğu temel alınır.

§ İstatistiksel olarak anlamlı

Aşılama sonrası ikinci rotavirüs sezonu boyunca G1-G4'ün sebep olduğu RV gastroenterit insidansında azalma şiddetli hastalıklarda % 88.0 [%95 CI 49.4, 98.7] ve herhangi bir şiddette hastalık için %62.6 [%95 CI 44.3, 75.4]'dir.

G2P[4], G3P[8], G4P[8] ve G9P[8] rota virüslere karşı etkililik G1'e göre daha az vakayı temel alır. G2P[4]'e karşı görülen etkililik büyük ihtimalle aşının G2 bileşeninden kaynaklanmaktadır.

REST çalışmasının uzatması yalnızca Finlandiya'da yapılmıştır. Finlandiya Uzatma Çalışması (FES)'e daha önceden REST'e dahil olan 20.736 kişi katılmıştır. FES çalışmasında bebekler aşılanmadan sonra 3 yıla kadar takip edilmişlerdir.

REST çalışmasında her bir protokol popülasyonu için G1-G4 ve G9 RV gastroenteritle ilişkili 403 sağlık vakası ile karşılaşılmıştır (aşı grubunda 20 adet ve plasebo grubunda 383 adet). FES çalışmasında bu rakam toplamda 9 aşı grubunda ve 127 plasebo grubunda olmak üzere 136 artmıştır. Sonuç olarak FES çalışması sırasında ardışık gruplarda %31 ve %25 vaka ile karşılaşılmıştır.

REST ve FES çalışmasının kombine verilerine dayanarak aşılanmadan 3 yıl sonrasına kadar RV gastroenteriti için hastaneye gitme ve acil bölümünü ziyaret etme oranındaki azalma, 94.4% (95% GA: 91.6, 96.2) serotip G1-G4 için, 95.5% (95% GA: 92.8, 97.2) serotip G1 için, 81.9% (95% GA: 16.1, 98.0) serotip G2 için, 89.0% (95% GA: 53.3, 98.7) serotip G3 için, 83.4% (95% GA: 51.2, 95.8) serotip G4 için, ve 94.2% (95% GA: 62.2, 99.9) serotip G9 içindir. 3 yıl boyunca aşı grubunda RV gastroenterit için sağlıkla ilgili konularda iletişime geçme (n=3,112) görülmezken plasebo (n=3,126) grubunda 1'dir (sınıflandırılmamaktadır).

Klinik çalışmalarda rotavirüs gastroenteritine karşı koruma seviyesi sağlanması için her üç doz ROTATEQ aşısının uygulanması gerektiği bulunmuştur (bkz. bölüm 4.2). Ancak sonraki geçici analizlerde ROTATEQ'in her üç dozu tamamlanmadan da (örneğin ilk dozun uygulanmasından itibaren yaklaşık 14 gün sonrasında) hastaneye yatırılmayı veya acile gitmeyi gerektiren rotavirüs gastroenteriti vaka sayısının azaldığı görülmüştür.

Prematüre bebeklerde etkinlik:

REST çalışmasında gebeliğin 25-36 haftalarında doğmuş olan yaklaşık 1000 bebeğe ROTATEQ uygulanmıştır. ROTATEQ'in etkinliği zamanında doğan ve prematüre doğan bebekler arasında benzer bulunmuştur.

#### İmmunojenite

ROTATEQ'in rotavirüs gastroenteritine karşı korumasının immünolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Rotavirüs aşılarının koruma ile immünolojik ilişkisi henüz tanımlanabilmiş değildir. Yapılan faz III çalışmasında üç dozluk ROTATEQ rejimi tamamlandıktan sonra alıcıların % 92.5 ve %100'ünde serum anti rotavirüs IgA'larında anlamlı bir artış görülmüştür. Aşı çeşitlendirilmiş beş insan rotavirüsüne (G1, G2, G3, G4 ve P1[8]) karşı immün yanıt (örn. serum nötralize edici antijenin görülmesi) meydana getirir.

#### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Farelerde yapılan tek doz ve tekrarlı doz oral toksisite çalışmaları insanlarda herhangi bir spesifik tehlike oluşmadığını göstermektedir. Farelere uygulanan doz yaklaşık  $2.79 \times 10^8$  enfeksiyöz ünitesi/kg (bebeklere verilmesi planlanan dozun yaklaşık 14 katı).

ROTATEQ'in herhangi bir çevresel risk oluşturma ihtimali yoktur (bkz. bölüm 6.6).

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

Sodyum sitrat

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat

Sodyum hidroksit

Polisorbat 80

Kültür ortamı (inorganik tuzlar, aminoasitler ve vitaminler içerir)

Saf su

### 6.2. Geçimsizlikler

Aşı diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay.

ROTATEQ buzdolabından çıkarıldıktan sonra hemen uygulanmalıdır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

2°C-8°C'de (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

Aşırı ışıktan korumak için kendi karton ambalajı içerisinde saklayınız.



### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği




Kullanıma hazır 2 mL çözelti içeren sıkılabilir (LDPE) dozajlı tüp ve çevirilerek açılan kapaklı (HDPE) ve koruyucu ambalaj içerisinde 1 veya 10'luk paketlerde bulunur. Bütün ticari şekiller piyasada bulunmayabilir.

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

Uygulama metodu: Aşı diğer aşı veya çözeltiler ile karıştırılmadan, oral yolla uygulanır. Dilüe edilmemelidir.

Aşının uygulanması:

	Poşeti yırtarak açın ve dozaj tüpünü çıkarın.
	Tüpü dik tutarak ve kapağa vurarak dağıtıcı uçtaki sıvıyı uzaklaştırın.

	Dozaj tüpünü 2 basit hareketle açın:  1.Kapağı sıkıştıncaya kadar <i>saat yönünde</i> çevirerek dağıtıcı ucu delin.
	2. <i>Saatin ters yönünde</i> çevirerek kapağı çıkarın.
	Sıvıyı çocuğun ağızına yanağın iç tarafına doğru tüpü yavaşça sıkarak ve tüp tam boşalınca kadar uygulayın (Tüpün dibinde bir damla kalabilir).

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

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.  
Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri  
No:127 B Blok Kat:8  
Esentepe 34394 İSTANBUL  
Tel: (0212) 336 10 00  
Fax: (0212) 215 27 33

#### **8. RUHSAT NUMARASI: 17**

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

İlk ruhsat tarihi: 30/06/2009

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ : 21/07/2011**