

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MADOPAR® 62.5 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Herbir MADOPAR 62.5 mg kapsül;

Etkin madde:

Levodopa	50.00 mg
Benserazid hidroklorür	12.5 mg benserazide eşdeğer miktarda

Yardımcı maddeler :

Mannitol	43.25 mg
----------	----------

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MADOPAR parkinson hastalarının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Standart doz:

MADOPAR ile tedaviye kademeli olarak başlanmalı ve hastalığın her devresinde doz bireysel olarak saptanmalı ve optimal etki için titre edilmelidir. Aşağıdaki doz uygulamaları bu konuda yol gösterici olarak kabul edilebilir:

Başlangıç tedavisi:

Parkinsonizmin erken evrelerinde günde 3-4 kez bir kapsül MADOPAR 62.5 ile tedaviye başlamak önerilebilir. Başlangıç dozunun tolere edildiği an, hastanın cevabına göre doz yavaş yavaş artırılmalıdır. Optimal etkiye günlük 300-800 mg levodopa ve 75-200 mg benserazid dozuyla ulaşıp bu 3 veya daha fazla doza bölünebilir. Optimal

etki elde etmek için 4-6 haftaya ihtiyaç vardır. Eğer günlük dozun daha da artırılması gerekirse, bu ayda bir yapılmalıdır.

İdame tedavisi:

Ortalama idame dozu günde 3-6 kez 1 kapsül MADOPAR 125'tir. Üçten az olmamak şartıyla doz sayısı ve bunların gün içinde dağılımları optimal etki için bireysel gereksinimlere göre ayarlanmalıdır. Optimal etki için, MADOPAR HBS standart MADOPAR'ın yerine geçebilir.

Özel doz talimatları:

Diğer antiparkinson ilaçları kullanan hastalar MADOPAR da alabilirler. Bununla beraber, MADOPAR ile tedavi ilerledikçe ve terapötik etki belirginleştikçe diğer ilaçların dozajı azaltılmalı veya kademeli olarak bırakılmalıdır.

Gün boyunca ilacın etkisinde büyük dalgalanmalar ('on-off' fenomeni) olan hastalar düşük ve daha sık tek dozlar almalı veya MADOPAR HBS'ye geçmelidir.

Standart MADOPAR'dan MADOPAR HBS'ye geçiş tercihen sabah dozu ile başlayarak bir günden diğerine yapılır. Günlük doz ve doz aralıkları başlangıçta standart MADOPAR ile aynı olmalıdır.

2-3 gün sonra doz kademeli olarak yaklaşık % 50 artırılmalıdır. Hastalar durumlarının geçici olarak bozulabileceği hakkında bilgilendirilmelidir.

MADOPAR HBS'nin farmakokinetik özelliğine bağlı olarak etkinin başlangıcı gecikir. MADOPAR HBS'nin klinik etkisi standart MADOPAR ile birlikte kullanıldığında daha hızlı elde edilir. Bu özellikle sonraki günlük dozlardan daha yüksek olan ilk sabah dozu için yararlıdır. MADOPAR HBS'nin bireylere göre titrasyonu yavaş ve dikkatlice, doz değişiklikleri arasında en az 2-3 gün ara verilerek yürütülmelidir.

Geceye özgü immobilitesi olan hastalarda dinlenmeye çekilmeden önce MADOPAR HBS'in son akşam dozunun kademeli olarak 250 mg 'a yükseltilmesinin pozitif etkileri rapor edilmiştir.

MADOPAR HBS' ye verilen aşırı cevaplar (diskinezi) tek dozların azaltılması yerine dozlar arasındaki sürenin artırılması ile kontrol altına alınabilir.

MADOPAR HBS yetersiz ise standart MADOPAR ile tedavi yeniden başlamalıdır. Hastalar istenmeyen muhtemel psikiyatrik semptomlar için dikkatle gözlenmelidir.

Uygulama şekli:

Standart MADOPAR kapsül veya MADOPAR HBS alınırken hasta kapsülü çiğnemenin bütün olarak yutulmalıdır. MADOPAR mümkün olduğunca yemekten en az

30 dakika önce veya 1 saat sonra alınmalıdır. Tedavinin erken döneminde görülebilen sindirim sistemine ait istenmeyen etkiler MADOPAR yemek sırasında ya da bir miktar yiyecek ve sıvıyla birlikte alındığında ve doz kademeli olarak artırıldığında büyük ölçüde kontrol altına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Levodopa ve benserazid yaygın olarak metabolize edilir ve levodopanın %10'undan azı böbreklerden değişmeden atılır. Bu yüzden hafif ve orta yetmezliklerde dozun azaltılması gerekmez.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda levodopa ile farmakokinetik veriler mevcut değildir. MADOPAR hemodiyalize giren üremik hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda levodopa ile farmakokinetik veriler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon: MADOPAR'ın çocuklarda kullanımı güvenilir değildir.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda doz dikkatle ayarlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Levodopa, benserazid veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalara MADOPAR verilmemelidir.

MADOPAR selektif olmayan MAO inhibitörleri ile birlikte verilmemelidir. Bununla birlikte, Selegilin gibi selektif MAO-B inhibitörleri veya moklobemid gibi selektif MAO-A inhibitörleri ile kontrendike değildir. MAO-A ve MAO-B inhibitörlerinin kombinasyonunun etkisi non-selektif MAO inhibisyonuna eşittir bu nedenle bu kombinasyon MADOPAR ile eş zamanlı olarak verilmemelidir.

MADOPAR ciddi dekompanse endokrin, renal, hepatik fonksiyonları (diyalize giren HBS hastaları haricinde) veya kardiyak hastalıklar, psikotik bileşenli psikiyatrik hastalıklarda veya dar açılı glokomu olan hastalarda uygulanmamalıdır.

MADOPAR 25 yaşın altındaki hastalara verilmemelidir (iskelet oluşumu tam olmalıdır).

Yeterli doğum kontrolü uygulamayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara veya gebelere MADOPAR verilmemelidir. (Bkz. Gebelik ve Laktasyon). MADOPAR alırken gebelik oluşması durumunda ilaç kullanımı sonlandırılmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Levodopanın teorik olarak intraoküler (göz içi) basıncı yükseltme potansiyeli olduğundan açık glokomu olan hastalarda intraoküler basıncın düzenli olarak ölçülmesi tavsiye edilmektedir.

MADOPAR kullanan hastalarda depresyon oluşabilir ancak bu, altta yatan bir hastalığın etkisi de olabilir.

Tedavi sırasında (doz stabilizasyon dönemlerinde) karaciğer fonksiyon ve kan sayımlarının kontrolü yapılmalıdır. Diyabetli hastalarda sık sık kan şekeri testleri yapılmalı ve antidiyabetik ajanların dozu buna göre düzenlenmelidir.

Levodopa almakta olan bir hastaya genel anestezi uygulanması gerekiyorsa, halotan kullanımı haricinde ameliyata olabildiğince yakın süreye kadar MADOPAR rejimine devam edilmesi gereklidir. Halotan ile genel anestezi uygulamasında, MADOPAR tedavisi altındaki hastalarda aritmi veya kan basıncında dalgalanmalar görülebildiğinden, MADOPAR tedavisi, acil vakalar dışında, genel anestezi gerektiren cerrahi müdahalelerden 12-48 saat önce kesilmelidir. MADOPAR tedavisine ameliyattan sonrasında devam edilebilir; doz operasyon öncesi düzeyine kademeli olarak artırılmalıdır.

MADOPAR kullanımı aniden kesilmemelidir. Ani yoksunluklar yaşamı tehdit eden nöroleptik malign-benzeri sendrom (hiperpireksi, adale rijiditesi, muhtemel psikolojik değişiklikler, serum kreatininin fosfokinaz düzeyinde artış) ile sonuçlanabilir. Bu tür semptom ve işaretler ortaya çıkarsa, hasta tıbbi denetim altında tutulmalıdır ve gerekirse hastaneye yatırılmalı, hızlı ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Buna, uygun şekilde değerlendirmenin ardından MADOPAR tedavisinin sürdürülmesi de dahildir.

Dopaminerjik ilaçlar: Parkinson hastalığı nedeniyle dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, artmış libido ve hiperseksüalite rapor edilmiştir. Ancak dopamin agonisti olmayan MADOPAR ile bu olaylar arasında belirlenmiş bir nedensel ilişki bulunmamaktadır. Bununla birlikte dopaminerjik ilaç olduğu MADOPAR'ın dikkatli kullanılması önerilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler:

Antikolinergik bir ilaç olan triheksifenidilin MADOPAR ile birlikte verilmesi sonucunda levodopanın absorpsiyonunun hızı azalırken miktarı değişmemektedir.

Demir sülfat, levodopanin maksimum plazma konsantrasyonunu ve AUC'sini %30-50 azaltır. Demir sülfat ile eş zamanlı olarak yapılan tedavi sırasında ortaya çıkan farmakokinetik değişimler klinik olarak önemli olsa da, tüm hastalarda gözlenmemektedir.

Metakloropramid levodopa absorpsiyonun hızını artırır.

Bromokriptim, amantadin, selegilin ve domperidon ile levodopa arasında hiçbir farmakokinetik etkileşim yoktur.

Farmakodinamik etkileşimler:

Nöroleptikler, opioidler ve rezerpin içeren antihipertansif ajanlar MADOPAR'ın etkisini inhibe etmektedir.

İrreversibl selektif olmayan MAO inhibitörleri alan hastalara MADOPAR verilirse MAO inhibitörlerinin kesilmesi ve MADOPAR'a başlanması arasında en az iki haftalık bir ara olmalıdır. Aksi takdirde hipertansif kriz gibi istenmeyen etkiler meydana gelebilir (Bkz. Kontrendikasyonlar). Selegilin ve rasagilin gibi selektif MAO-B inhibitörleri ve moklobemid gibi MAO-A inhibitörleri MADOPAR tedavisindeki hastalara reçete edilebilir; etkinlik ve tolerans gözönüne alınarak, hastanın bireysel ihtiyacına göre levodopa dozunun yeniden ayarlanması önerilir. MAO-A ve MAO-B inhibitörleri kombinasyonu etkisi non-selektif MAO inhibisyonuna eşittir bu nedenle bu kombinasyon MADOPAR ile birlikte verilmemelidir (Bkz. Kontrendikasyonlar).

Trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanıldığında nadiren hipertansiyon ve diskineziyi içeren advers etkiler rapor edilmiştir.

Fenotiazinler, butirofenonlar, risperidon gibi dopamin D2 reseptör antagonistleri ve izoniazid levodopa'nın terapötik etkisini azaltabilir.

MADOPAR sempatomimetiklerle (adrenalin, noradrenalin, izoproterenol veya amfetamin gibi sempatik sinir sistemini uyaran ilaçlar) birlikte uygulanmamalıdır, zira levodopa bunların etkilerini potansiyalize edebilir. Birlikte uygulamanın zorunlu olduğu durumlarda kardiyovasküler sistem yakından takip edilmelidir. Sempatomimetik ilaçların dozlarının azaltılması gerekebilir.

Diğer antiparkinson ilaçlarla (antikolinergikler, amantadin, dopamin agonistleri) kombinasyon yapılabilir, ancak bu hem istenen, hem de istenmeyen etkilerin yoğunluğunu artırabilir. MADOPAR veya diğer ilacın dozunu azaltmak gerekebilir. Bir COMT inhibitörü ile adjuvan tedaviye başlarken, MADOPAR'ın dozunun azaltılması

gerekli olabilir. MADOPAR tedavisi başladığında antikolinerjikler aniden bırakılmamalıdır çünkü levodopanın etkisi bir süre başlamayabilir.

Levodopa katekolaminler, kreatinin, ürik asit, glukoz laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir.

MADOPAR kullananlarda Coombs testleri hatalı pozitif sonuç verebilir.

İlaç protein bakımından zengin bir diyetle alınmış ise etkide azalma gözlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MADOPAR yeterli doğum kontrolü uygulamayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara verilmemelidir. MADOPAR alırken gebelik oluşması durumunda ilaç kullanımı sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

MADOPAR, gebelikte kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Benserazidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, MADOPAR ile tedavi olan anneler bebeklerini emzirmemelidir zira yenidoğanda iskelet malformasyonları oluşumu bertaraf edilemez.

Üreme yeteneği/fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Levodopa ile tedavi edilen ve somnolans ve/veya ani uyku epizotları yaşayan hastalar, uyanıklık düzeyinde yaşadıkları bozukluk kendilerini ve başkalarını ciddi sakatlık ve ölüm riski altına soktuğunda, bu tür reküren epizotlar ve somnolans hali ortadan kalkana kadar araç kullanmayı bırakma konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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).

Metabolik ve beslenme bozuklukları:

Bilinmiyor: Anoreksi bildirilmiştir.

Gastrointestinal rahatsızlıklar:

Bilinmiyor: Mide bulantısı, kusma ve diyare MADOPAR ile bildirilmiştir. Genellikle tedavinin başlarında ortaya çıkan istenmeyen gastrointestinal etkiler, MADOPAR'ın yiyecek veya içecek eşliğinde alınması veya dozu yavaşça artırılması ile büyük ölçüde kontrol edilebilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Pruritus ve döküntü gibi alerjik deri reaksiyonları

Kardiyak bozukluklar:

Seyrek: Kardiyak aritmiler

Vasküler bozukluklar:

Seyrek: Ortostatik hipotansiyon. Ortostatik şikayetler MADOPAR dozunun azaltılmasından sonra genellikle düzelir.

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:

Seyrek: Hemolitik anemi, geçici lökopeni ve trombositopeni seyrek vakalarda bildirilmiştir. Böylelikle, levodopa içeren uzun süreli tedavide kan sayımı ve böbrek ve karaciğer fonksiyonu düzenli olarak izlenmelidir.

Sinir sistemi bozukluğu:

Bilinmiyor: Agüzi veya disagüzi izole vakaları bildirilmiştir. Tedavinin ileri evrelerinde, diskinezi (koreiform veya ateotik) ortaya çıkabilir. Bu durum, doz azaltımı ile ortadan kaldırılabilir veya tolere edilebilir hale getirilebilir. Uzun süreli tedavi ile terapötik cevaplarda dalgalanma da gözlenebilir.

Bunlara donma epizotları, doz sonu kötüleşmesi ve “açık-kapalı” etkisi de dahildir. Bu durum, dozda yapılan ayarlama ve daha küçük tek dozların daha sık olarak verilmesi ile ortadan kaldırılabilir veya tolere edilebilir hale getirilebilir.

Terapötik etkiyi arttırmak için bunun ardından dozu tekrar artırma denemesi yapılabilir. MADOPAR somnolans ve nadiren aşırı gün içi somnolans ve ani uyku basması epizotları ile ilişkilendirilmiştir.

Psikiyatrik rahatsızlıklar:

Bilinmiyor: Depresyon, Parkinson hastalığına ve HBS'si olan hastalarda klinik tablonun bir parçası olabilir ve MADOPAR ile tedavi edilen hastalarda da ortaya çıkabilir. Ajitasyon, anksiyete, uykusuzluk, halüsinasyonlar, delüzyonlar ve zaman dezoryantasyonu özellikle yaşlı hastalarda ve bu hastalıkları daha önceden geçirmiş olan hastalarda ortaya çıkabilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozun en sık görülen belirtileri istem dışı hareketler, konfüzyon, uykusuzluk ve çok nadir olarak bulantı, kusma veya kardiyak aritmilerdir. Aşırı dozun tedavisinde, hemen mide yıkanması ile birlikte solunum ve kalp fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir. Solunum stimulanları, antiaritmikler veya uygunsu nöroleptiklerin uygulanması yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Dekarboksilaz inhibitörleri

ATC kodu: N04BA02

Beyinde nörotransmitter olarak rol alan dopamin, parkinsonlu hastalarda bazal ganglionlarda yeterli miktarda bulunmamaktadır. Dopamin kan beyin engelini aşamadığından idame tedavisinde dopaminin direkt metabolik prekürsoru olan levodopa uygulanır. Ancak levodopa vücutta gerek serebral gerekse ekstraserebral dokularda hızla dopamine dekarboksile olur. Sonuç olarak, uygulanan levodopanın çoğu bazal gangliyonlara ulaşamaz ve periferde oluşan dopamin sıklıkla yan etkilere neden olur. Bu nedenle levodopanın ekstraserebral dekarboksilasyonunun inhibe edilmesi arzu edilmektedir. Bu da levodopa ile periferik dekarboksilaz inhibitörü olan benserazidin birlikte uygulaması ile sağlanır. MADOPAR bu iki maddenin 4:1 oranında kombinasyonudur. Klinik çalışmalarda ve terapötik kullanımda bu oranın en iyi sonuçları sağladığı gösterilmiştir. Bu kombinasyon tek başına yüksek dozlarda uygulanan levodopa kadar etkilidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Levodopa ince bağırsağın üst kısımlarından absorbe olur ve bu kısımda absorpsiyona özgün bir yer vardır. MADOPAR alımından yaklaşık 1 saat sonra levodopanin maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır.

Standart MADOPAR'dan levodopanin net biyoyararlanımı % 98'dir (%74-112 aralığında). Levodopanin maksimum plazma konsantrasyonu ve levodopa absorpsiyonunun (AUC) hızı dozla orantılı olarak artar (50-200 mg levodopa). Gıda alımı levodopanin emilim oranı ve hızını azaltır. Pik levodopa plazma konsantrasyonu % 30 daha düşüktür ve MADOPAR standart bir öğünden sonra verildiğinde oluşur. Levodopa absorpsiyonunun miktarı %15 kadar azalır.

Dağılım:

Levodopa kan beyin bariyerini doyurulabilir bir transport sistemi ile geçer. Plazma proteinine bağlanmaz ve dağılım hacmi 57 litredir. Levodopanin serebrospinal sıvıdaki AUC'si plazmadakinin %12'si kadardır. Levodopanin tersine, benserazid terapötik dozlarda kan beyin bariyerini geçmez. Başlıca böbrek, akciğer, ince barsak ve karaciğerde toplanır.

Biyotransformasyon:

Levodopa iki ana yol (dekarboksilasyon ve O-metilasyon) ve iki küçük yolla (transaminasyon ve oksidasyon) metabolize olur.

Aromatik amino asit dekarboksilaz levodopayı dopamine çevirir. Bu yolun başlıca ürünü homovanilik asit ve dihidroksifenilasetik asittir. Katekol-O-metil transferaz levodopayı 3-O-metildopaya metilleştirir. Bu ana plazma metabolitinin 15 saatlik eliminasyon yarı-ömrü vardır ve terapötik dozda MADOPAR alan hastalarda bu hızlanır. Benserazid ile birlikte verilince levodopanin azalmış periferik dekarboksilasyonu yüksek levodopa ve 3-O-metildopa seviyeleri ve düşük katekolamin (dopamin, noradrenalin) ve fenokarboksilik asit (homovanilik asit ve dihidroksi fenilasetik asit) olarak yansır. Benserazid barsak mukozası ve karaciğerde trihidroksibenzilhidrazine hidroksillenir. Bu metabolit aromatik amino asit dekarboksilazın etkili bir inhibitörüdür.

Eliminasyon:

Levodopa dekarboksilaz periferik inhibisyona uğrayınca levodopanin eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 1.5 saattir. Parkinson hastalığı olan yaşlılarda (65-78 yaş) eliminasyon

yarı-ömrü biraz (yaklaşık olarak %25) daha uzundur. Levodopanın plazmadan temizlenmesi yaklaşık olarak 430 ml/dak'dır. Benserazid hemen hemen tümüyle metabolize olarak elimine olur. Metabolitleri esas olarak idrarla (%64) çok az da feçesle (%24) atılırlar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar: Daha yaşlı Parkinson hastalarında (65-78 yaş) eliminasyon yarı ömrü ve levodopanın AUC'si genç hastalara (34-64 yaş) kıyasla %25 daha yüksektir. Bu istatistiksel olarak anlamlı yaş etkisi klinik olarak önemsizdir ve herhangi bir endikasyon için doz uygulama programı için az önem içermektedir

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

MADOPAR ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Ames testinde MADOPAR ve bileşenlerinin (levodopa ve benserazid) mutajen olduğu görülmemiştir. Bu konuda daha fazla veri bulunmamaktadır.

MADOPAR ile fertilité üzerine hayvan çalışması yapılmamıştır.

Farelerde (400 mg/kg), sıçanlarda (600 mg/kg; 250mg/kg) ve tavşanlarda (120 mg/kg; 150mg/kg) yapılan teratojenite çalışmaları herhangi bir teratojenik etki ya da iskelet gelişimi üzerine etki göstermemiştir. Gebelikte toksik doz seviyelerinde, intrauterin ölümler artmış (tavşanlarda) ve/veya fetal ağırlık azalmıştır (sıçanlarda).

Sıçanlardaki genel toksikolojik çalışmalar, iskelet gelişiminin engellenebileceği ihtimalini göstermiştir. Konuyla ilgili daha fazla hayvan çalışması verisi yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize sellüloz	16 mg
Talk	5 mg
Povidon	1 mg
Magnezyum stearat	0.5 mg
Demir oksit siyah	
FD ve C mavi no:2	
Titan dioksit	

6.2.Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3.Raf ömrü

3 yıl.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

MADOPAR 62.5 mg Kapsül, 100 adet, cam şişede

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

'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri' ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basel, İsviçre lisansı ile

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah.Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece - İstanbul

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

222/24

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENMETARİHİ