

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1 – TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADRİMİSİN 50 mg liyofilize enjeksiyonluk toz içeren flakon

### 2 – KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Bir beher flakonda;

50 mg Doksorubisin Hidroklorür

Bir beher çözücü ampulde;

25 ml enjeksiyonluk su içermektedir.

Yardımcı maddeler için, Bkz. 6.1

### 3 – FARMASÖTİK FORMU

Liyofilize Enjektabl Toz İçeren Flakon

### 4 – KLİNİK ÖZELLİKLERİ

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Adrimisin, akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi, Wilms' tümörü, nöroblastoma, yumuşak doku ve kemik sarkomaları, meme, yumurtalık, kanserleri, tranzisyonel hücre kanseri, tiroid bezi kanseri, mide kanseri, Hodgkin hastalığı, malign lenfoma gibi neoplastik hastalıkların tedavisinde endikedir.

Doksorubisin gerek transüretal rezeksiyon (önleyici tedavi) sonrasında gerekse terapötik amaçlar için intravesikal yoldan verildiğinde yüzeysel mesane tümörlerinde başarılı sonuçlar vermiştir.

Diğer solid tümör türlerinde de olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ancak çalışmalar spesifik endikasyonların kanıtlanması için henüz çok yeterli değildir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Intravenöz uygulama:

Yetişkinlerde:

Adrimisin tek bir antiblastik ilaç olarak kullanıldığında, erişkinler için önerilen doz 60-75 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzeyidir. Bu doz hastanın kan ve kemik iliği durumu göz önünde bulundurularak 21 günlük aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Daha az miktardaki doz (60 mg/m<sup>2</sup>), yaşlılık, önceki tedaviler veya kemik iliğindeki neoplastik infiltrasyon nedeniyle kemik iliği rezervleri azalan hastalar için önerilir. 60-75 mg/m<sup>2</sup>'lik doz, tek bir enjeksiyon halinde veya 2-3 ardışık güne bölünmek suretiyle verilebilir.

İntravenöz yolla uygulanan Adrimisin' in toplam dozu 550 mg/m<sup>2</sup>' yi aşmamalıdır (Bkz.Uyarılar/Önlemler).

Adrimisin aynı zamanda kemik iliği depresyonuna yol açtığı bilinen diğer ajanlarla birlikte polikemoterapide 3-4 haftada bir 25-50 mg/m<sup>2</sup>'lik mutad dozlarda ve kemik iliği toksisitesine yol açmayan ilaçlarla ise 60-75 mg/m<sup>2</sup>'lik dozlarda sıkça kullanılmaktadır.

Böbrek yetmezliği: Adrimisin'in böbrek yoluyla düşük oranda atıldığı göz önüne alındığında, orta şiddetli böbrek bozukluğu, önerilen dozların değiştirilmesi için bir neden teşkil etmemektedir.

Karaciğer yetmezliği: Adrimisin dozu, global toksisiteyi engellemek amacıyla karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda azaltılmalıdır. Genel bir kural olarak, kandaki bilirubin seviyeleri 1.2-3 mg/100 ml civarında olduğunda ve bromosülfatalein (BSF) retansiyonu % 9-15 olduğunda, Adrimisin'in normal dozunun yarısının verilmesi tavsiye edilir. Kandaki bilirubin seviyeleri ve BSF retansiyonu bundan çok daha yüksekse, normal dozun çeyrek dozu verilmelidir. Bilurubin seviyesi 5 mg' dan fazla ise ilaç verilmemelidir.

Pediyatrik popülasyon: Özellikle pediyatrik kullanım için, üç ardışık günde günlük 30 mg/m<sup>2</sup>'lik alternatif intravenöz doz önerilmiştir; bu döngü her dört haftada bir tekrar edilmelidir.

Geriatrik popülasyon: Yetişkin dozları çocuklarda kullanım için uygundur, ancak dozun azaltılmasının gerektiği durumlar olabilir.

### **İntravesikal uygulama:**

Doksorubisin, transüretal rezeksiyon sonrası süperfisyal mesane karsinom tedavisinde intravezikal olarak uygulanabilir. Ancak, bu metodun invazif mesane tümörlerinde kullanılması uygun değildir. 30-50 mg doksorubisinin 25-50 ml tuz solüsyonu içindeki uygulaması önerilmektedir. Lokal toksisite (kimyasal sistit) oluşması durumunda, bu doz 50-100 ml tuz solüsyonu ile uygulanmalıdır. Hastalar 1 hafta ile 1 ay arasında değişen aralıklarda uygulamaya

devam edebilirler. Hasta intravezikal uygulamanın 12 saat öncesinden sıvı almaması konusunda bilgilendirilmelidir.

Tedavinin önleyici veya terapötik özelliği dikkate alınmak suretiyle, uygulama sıklığı ve tedavi süresi her vakada doktor tarafından belirlenmelidir.

İlacın genel dolaşımdaki emilimi ve geçişi çok sınırlı olduğundan intravenöz yolla gerçekleştirilecek Adrimisin tedavisine yönelik sınırlamalar intravesikal kullanım için geçerli değildir.

### **Uygulama Yöntemi:**

Adrimisin oral yolla alındığında etkili değildir ve intramüsküler veya intratekal yolla verilmemelidir. Kullanım intravenöz enjeksiyon yardımıyla gerçekleştirilmelidir ve tümörlerin lokal tedavisi söz konusu olduğunda artere yavaş infüzyonla veya katater yardımıyla topikal intravesikal yolla kullanılmalıdır. Adrimisin suda ve serum fizyolojikte tamamen ve hızla çözülür. Daha iyi tolere edilen izotonik bir solüsyon elde edilmesini sağladığından serum fizyolojik tercih edilmelidir.

İntravenöz kullanım, iğnenin damara istenilen şekilde yerleşmiş olduğundan emin olunduktan sonra yerinde bir serum fizyolojik içeren intravenöz enfüzyon seti kanalıyla 5-10 dakika boyunca sürdürülmelidir. Bu teknik, ciddi sellülit veya nekroza yol açacak tromboz veya perivenöz ekstrasvazyon tehlikesini azaltır. Küçük damarlara enjeksiyon veya aynı damara tekrarlanan enjeksiyonlar venöz skleroza yol açabilir. Bu teknik, ilacın sızma tehlikesini azaltır ve kullanımdan sonra damarın yıkanmasını sağlar.

İntravesikal tedavi için ilacın 1 mg/ml konsantrasyonda verilmesi önerilir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Doksorubisin tedavisine, daha önce antitümör ajanlarla tedavi görmüş veya radyoterapi nedeniyle aktif kemik iliği depresyonu olan hastalarda başlanmamalıdır.

Adrimisin, doksorubisin veya ilacın terkipteki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan, konjestif kalp yetmezliği veya aritmisi olanlarda, hamilelerde, doksorubisin, daunorubisin, idarubisin ve/veya diğer antrasiklin ve antrasenin maksimum kümülatif dozları ile tedavi edilmiş hastalarda kontrendikedir.

Adrimisin, kanama eğilimi artmış hastalarda ve ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

Üretral kateterizasyonu engelleyen üretral striktürlü mesane tümörleri veya mevcut tedavi şekillerine dirençli idrar yolu enfeksiyonları bulunan hastalarda da topikal intravesikal Adrimisin tedavisi kontrendikedir.

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

Doksorubisin ile tedavinin ilk küründe, hastanın sık sık ve yakından izlenmesi gereklidir. Çok sayıda kemik iliği depresyonu vakasına rastlanıldığından, akyuvar, alyuvar ve trombositlerin dikkatli bir şekilde gözlemlenmesi gereklidir. Normal dozaj seviyelerinde, lökopeni genellikle geçicidir, tedavi başlangıcından itibaren 10 ila 14'üncü günde en düşük seviyesine ulaşır ve genellikle 21. günde normal seviyelerine döner. Ayrıca trombositopeni ve anemi de gelişebilir. Şiddetli miyelosupresyon, hemoraji ya da süperenfeksiyonla sonuçlanabilir. Hastaların hematolojik durumları dikkatli şekilde gözlenmelidir. Tedavi başlangıcından önce ve hatta tedavi süresince, karaciğer fonksiyonunun standart laboratuvar testleri (örneğin ALT, AST, alkalın fosfataz, bilirubin, BSF) aracılığıyla gözden geçirilmesi tavsiye edilir. Doksorubisinin kardiyotoksik etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır. Vücut ağırlığının 550 mg/m<sup>2</sup>'sine eşit kümülatif doz altında son derece düşük (<% 1) olan kalp yetmezliği riski, yukarıda önerilen doz limiti aşıldığında gözle görülür şekilde artar. Bu limitin, mediastinal bölgede radyasyon tedavisi görmüş bireylerde daha düşük olduğu görülür (400 mg/m<sup>2</sup>). Her bir durumda, doksorubisin tam dozu kullanıldığında, her bir hastada, siklofosamid ve daunorubisin gibi potansiyel olarak kardiyotoksik etkiye sahip diğer ilaçlar ile yapılan eş zamanlı tedaviler dikkate alınmalıdır.

Kalp yetmezliği, doksorubisin tedavisinin sona ermesinden haftalar sonra bile ortaya çıkabilir ve kimi zaman geleneksel tıbbi veya fiziksel tedavilerden etkilenmez. Kardiyak toksisite riski artmış olan hastalarda tedavinin her kürü öncesinde ve sonrasında EKG, LVEF, +/- EKO çekilmesi tavsiye edilir. EKG izlemesinde T dalgasının düzleşmesi veya ters dönmesi ve S-T segmentinin depresyonu gibi değişikliklerin gözlenmesi veya aritmilerin kendini göstermesi tedavinin askıya alınması gerektiği anlamına gelmez; ancak QRS kompleksinin voltajında bir azalma, kardiyotoksitenin daha belirgin bir habercisidir. Bu olasılıkta, terapinin devam ettirilmesinin faydaları kalbe verilecek geri dönüşümsüz hasar riski göz önüne alınarak iyice değerlendirilmelidir. Her bir durumda, EKG'de önceki değişiklikler olmaksızın dahi yüksek kümülatif doz sonrasında kalp yetmezliği oluşabilir.

Doksorubisin, uygulandıktan sonraki 1-2 gün boyunca idrar kırmızı bir renk alabilir.

Tüm antineoplastik ilaçlar için geçerli olan aşağıdaki güvenlik önlemlerinin alınması gerekmektedir:

- Personel ilacın kullanım ve hazırlanması için gerekli doğru teknikler konusunda eğitilmelidir;
- Hamile personel bu ilaçla ilgili görevlerden uzak tutulmalıdır;
- İlacı uygulayacak olan personel koruyucu giysiler giymelidir: Gözlükler, önlükler, maskeler ve tek kullanımlık eldivenler;
- İlacın rekonstitüsü için özel bir alan hazırlanmalıdır (tercihen dikey laminar akış sistemi); çalışma yüzeyleri altı plastik emici kağıt ile korunmalıdır;
- Eldivenler dahil uygulama ve temizlik için kullanılan tüm eşyalar, yüksek ısıda yakılmak üzere tek kullanımlık, yüksek riskli atık torbalarına konulmalıdır;
- Ürünün yanlışlıkla cilt veya gözlerle temasında, cilt bol su ve sabun ile ve gözler sodyum bikarbonat solüsyonu ile derhal yıkanmalıdır. İlaça maruz kalan bölgeler uzman doktor tarafından dikkatle muayene edilmelidir.
- Ürünün yanlışlıkla nesnelere temasında, bu nesnelere sodyum hipoklorit (% 1) solüsyonuna daldırılır ve sonra bol miktarda su ile çalkalanır.
- Temizlik için kullanılan her malzeme yukarıda belirtildiği şekilde atılmalıdır.

Doksozürubisin tedavisi intravesikal yolla gerçekleştirildiğinde özel özen gösterilmelidir. Gerek kullanım esnasında gerekse ilaçlı solüsyonun mesaneden boşaltılması sonrasında periüretal bölgenin itinayla yıkanması tavsiye edilir.

Doksozürubisin ve sitarabin dahil olmak üzere polikemoterapi ile üç ardışık gün boyunca tedavi edilen lenfatik olmayan akut lösemi hastalarında, kolon ülserasyonu veya nekrozuna rastlanabilir. Bu olaylar kanama veya enfeksiyonların ortaya çıkması nedeniyle ölümcül olabilir.

Cinsel olgunluk yaşındaki kadın ve erkek hastaların kemoterapi sırasında ve tedaviden sonraki altı ay süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları önerilir.

Karaciğer fonksiyonlarında bozulma ya da biliyer drenajda obstrüksiyon eliminasyonda gecikmeye sebep olur ve sonuç olarak doz ayarlaması gerekir.

Doksozürubisin tedavisi sırasında aktif aşılardan kaçınılmalıdır. Hastanın poliovirus aşılı ile herhangi bir şekilde temas etmesinden kaçınılmalıdır.

Doksozürubisin tedavisinden önce ve tedavi sırasında göğüs röntgeni, ağız boşluğu ve farinksin mukozal değişiklikler açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca tam kan analizi ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim biçimleri**

Adrimisin kemoterapide diğer antitümör ilaçlarla birlikte kullanılabilir, ancak hiçbir zaman birden fazla ilacın aynı şırıngada karıştırılmaması şiddetle önerilir.

Siklosporin doksorubisin düzeylerini arttırarak hematolojik toksisite veya koma veya nöbet haline neden olabilir.

Siklofosfamid miyokardiyal hücre hasarına neden olarak doksorubisinin kardiyak toksisitesini arttırır.

Merkaptopürin doksorubisin toksisitesini arttırır. Streptozosin lökopeni ve trombositopeniyi arttırır.

Verapamil doksorubisinin hücredeki dağılımını değiştirir ve P-glikoprotein pompasını inhibe ederek hücrel toksisite artışı ile sonuçlanabilecek etkilere yol açabilir.

Paklitaksel doksorubisinden önce uygulandığında doksorubisinin klerensini düşürür ve toksisitesini arttırır. Amfoterisin B ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

Ritonavir ile birlikte uygulandığında serum doksorubisin düzeyleri yükselebilir.

Doksorubisin ile birlikte yüksek dozlarda progesteron uygulanması toksisiteye neden olur.

Doksorubisin, digoksin ve fenitoinin plazma düzeylerini ve etkinliğini azaltır. Fenobarbital doksorubisinin eliminasyonunu arttırır. Doksorubisin zidovudin viral aktivitesini düşürür.

Sarı kantaron (St Johns's wort) doksorubisin düzeyini azaltabilir. Östrojene bağlı tümörlerde tahta biti otu (black cohosh) ve melek otu (dong quai) alınmamalıdır.

Doksorubisin çalışmalarında bilinen alkol etkileşimi bulunmamaktadır.

#### **Geçimsizlik :**

Doksorubisin heparin ve 5-fluorourasil ile uyumsuzdur ve karıştırılmamalıdır. Karıştırıldığı takdirde çökelti oluşturur. Ayrıca kombinasyon kemoterapi rejimlerinde doksorubisin diğer sitotoksik ilaçlarla aynı flakonda ya da aynı enjektörde karıştırılmamalıdır.

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

##### **Genel Tavsiye**

Gebelik Kategorisi **D**

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

Doksorubisin'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Adrimisin gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi:**

İlacın erkek veya kadın fertilitesi üzerindeki etkileri, teratojenik etkileri veya fetuse zarar verebilecek diğer etkilerine dair yeterli bilgi yoktur. Bununla birlikte, deneysel veriler, doksorubisinin fetusün hayatiyetini azaltabileceğini öne sürdüğünden gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır.

#### **4.7 Araç ve Makine Kullanımı Üzerindeki Etkiler**

Araç veya makine kullanımı üzerinde bilinen hiçbir etkisi yoktur.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Enfeksiyon, sepsis/septisemi

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere ): Akut lenfositik lösemi, akut miyelojenöz lösemi

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları: Lökopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni.

Bağışıklık sistemi bozuklukları: Anaflaksi

Metabolizma ve beslenme bozuklukları: Anoreksi, dehidratasyon, hiperürisemi.

Göz bozuklukları: Konjuktivit/keratit, lakrimasyon

Kardiyak bozukluklar: Taşiaritmiler, atriyoventriküler ve dal bloğu, konjestif kalp yetersizliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda asemptomatik azalmalar

Vasküler bozukluklar: Kanama, sıcak basmaları, flebit, tromboflebit, tromboembolizm, şok

Gastrointestinal bozukluklar: Bulantı/kusma, mukozit/stomatit, oral mukozanın hiperpigmentasyonu, özefajit, karın ağrısı, gastrik erozyonlar, gastrointestinal kanal kanaması, diyare, kolit.

Hepato-bilier bozukluklar: Transaminaz seviyelerinde değişiklik

Deri ve derialtı doku bozuklukları: Alopesi, lokal toksisite, döküntü/kaşıntı, deri değişiklikleri, deri ve tırnak hiperpigmentasyonu, fotosensitivite, irrite derinin hipersensitivitesi (radyasyon geri tepme (recall) reaksiyonu ), ürtiker, akral eritem, palmar plantar eritrodizestezi .

Böbrek ve idrar bozuklukları: İlacın uygulanmasından sonra 1-2 gün süre ile idrarda kırmızı renk değişikliği, hematüri, mesanede ve üretrada yanma hissi, disüri, strangüri, pollakiüri.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları: Amenore, oligospermi, azospermi.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar: Kırgnalık/halsizlik, ateş, üşüme. ektravazasyonu, nekroz, venöz skleroz.

Araştırmalar: EKG anormallikleri.

#### 4.9 Doz aşımı ve Tedavisi

Çok yüksek tekli Adrimisin dozları 24 saat içerisinde geri dönüşümlü türden miyokardiyal toksisiteye, bir veya iki hafta içerisinde ciddi kemik iliği depresyonuna (lökopeni, trombositopeni) ve mukosite neden olabilir. Mukosite için semptomatik tedavi yapılmalıdır.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

#### 5.1 Farmakodinamik Özellikleri

**Farmakoterapötik grup:** Sitotoksik antibiyotikler ve benzerleri

**ATC kodu:** L01DB01

Doksorubisin, *Streptomyces peucetius* türlerinden caesius tarafından üretilen sitotoksik antrasiklin grubundan antibiyotik bir ilaçtır. Doksorubisin, anti-infektif bir ajan olmasına rağmen, sitotoksitesi anti-infektif ajan olarak kullanılmasını engellemektedir. Doksorubisinin antineoplastik etkisinin mekanizması kesin olarak ortaya konulamamıştır.

Doksorubisin etkisini, antibiyotiğin DNA'ya bağlanması ve nükleik asit sentezini inhibe etmesi ile gösterir. Yapılan çalışmalar, antibiyotiğin hücreye hızla nüfuz edişi ve perinükleer kromatide yaygın lokalizasyon yaptığını göstermiştir. Bu durum nükleik asit sentezinin ve mitotik aktivitenin hızlı inhibisyonunu ve kromozom sapmalarının oluşumunu da doğrulamaktadır.

Doksorubisin emilimi %5' in altında olduğu için oral yolla kullanılmamaktadır.

Doksorubisin ayrıca demir ile güçlü bir şekilde şelat oluşturup DNA' ya ve hücre membranlarına bağlanabilir ve DNA' yı ve hücre membranlarını kolayca parçalayabilen serbest radikaller üretebilir. Doksorubisin ayrıca protein sentezini de inhibe eder. İnterfaz da dahil hücre siklusunda etkilidir.

#### 5.2 Farmakokinetik Özellikleri

**Emilim:** Doksorubisin oral yoldan kullanıldığında emilimi çok azdır (%50). Dokuları aşırı tahriş ettiğinden dolayı intravenöz uygulanmalıdır.

**Dağılım:** İntravenöz olarak kullanılan işaretli doksorubisin ile yapılan farmakokinetik çalışmalar, plazma seviyelerinde, idrar ve safra ile yavaş atılmasına rağmen, dokularda yaygın olarak dağılımı nedeniyle hızlı bir düşüş göstermektedir. İntravenöz uygulamanın ardından hemen hücreler tarafından absorbe edilip, hücre birimlerine özellikle nükleik asitlere bağlanır.

Özellikle akciğer, böbrek, dalak, kalp ve karaciğerde hızla birikir. İ.V. uygulamadan sonra dağılım yarı ömrü 12 dakika civarındadır. Ve bunu yaklaşık 3 ve 30-50 saatlik yarı ömür



değerleriyle bifazik eliminasyon izler. Doksorubisin kan-beyin engelini geçmez veya beyin omurilik sıvısında ölçülebilir seviyeye ulaşamaz. Plazma proteinlerine yaklaşık olarak % 75 oranında bağlanır.

**Metabolizma:** Doksorubisin, karaciğer ve diğer dokularda metabolize olur. En önemli metaboliti antineoplastik aktiviteye sahip doksorubisinoldür. Doksorubisin veya metabolitlerinin plazma konsantrasyonları trifazik bir azalma gösterir. İlk fazda olasılıkla karaciğerden ilk geçiş etkisiyle hızla metabolize olur; önce aktif metaboliti doksorubisinol, sonra aktif olmayan aglikonlar, konjuge sülfatlar ve glukuronidler oluşur.

**Eliminasyon:** Verilen dozun yaklaşık % 5'i beş gün içerisinde idrarla, % 40-50'si ise ana eliminasyon yolu olan safra ile yedi gün içerisinde atılır. Azalmış karaciğer fonksiyonları, ilacın daha yavaş olarak atılımına neden olur ve bunun sonucu olarak plazma ve dokularda birikme görülür.

### **5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri**

Adrimisin 50 mg Liyofilize Enjektabl Toz İçeren Flakon'un içerdiği etkin madde(ler) olan doksorubisin, Türkiye ve Dünya'nın çeşitli ülkelerinde yıllardır kullanılmakta olup, hakkındaki tüm bilgiler standart monografların ve vademekum bilgilerinin yer aldığı kitaplarda yer almaktadır. Kullanımları ile görülebilecek olumsuz etkiler ilgili bölümlerde yer almaktadır (4.4, 4.5, 4.8, 4.9)

## **6- FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1- Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat

Metil paraben

### **6.2- Geçimsizlikler**

Doksorubisin heparin ve 5-fluorourasil ile uyumsuzdur ve karıştırılmamalıdır. Karıştırıldığı takdirde çökelti oluşturur. Ayrıca kombinasyon kemoterapi rejimlerinde doksorubisin diğer sitotoksik ilaçlarla aynı flakonda ya da aynı enjektörde karıştırılmamalıdır.

### **6.3. – Raf Ömrü**

24 ay

### **6.4- Özel saklama önlemleri**

Enjeksiyonlar için 25 ml'lik enjeksiyonluk su veya aynı miktarda serum fizyolojik kullanılır.

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

Sulandırıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında (2-8°C'de) 48 saat saklanabilir.

### **6.5 – Ambalajın niteliği ve içeriği**

Tip III camdan yapılmış renksiz cam flakonlar

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1

34303 Küçükçekmece-İSTANBUL

Tel : 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 23 10

## **8. RUHSAT NUMARASI**

226/26

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

İlk ruhsat tarihi: 30.09.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**