

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COLİSTİMCİN İ.M./İ.V. Enjeksiyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon  
Steril-Apirojen

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon, 150 mg kolistin bazına eşdeğer 384.616 mg kolistimetat sodyum içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon

Sarımsı beyaz liyofilize kek

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

COLİSTİMCİN, duyarlı gram negatif basillerden kaynaklanan akut ya da kronik enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'nın duyarlı türlerinin neden olduğu enfeksiyonlarda endikedir. Bu antibiyotik *Proteus* veya *Neisseria* enfeksiyonlarında kullanılmaz. COLİSTİMCİN, aşağıdaki gram negatif organizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisinde klinik olarak etkinliği kanıtlanmıştır: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*.

COLİSTİMCİN, gram negatif organizmalara bağlı olduğu tahmin edilen ve gram negatif patojenik basillerden kaynaklanan ciddi enfeksiyonların başlangıç tedavisinde kullanılabilir.

İlaça dirençli bakteri gelişimini azaltmak ve COLİSTİMCİN'in ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliğini sağlamak için COLİSTİMCİN, "sadece çoklu dirence sahip bakterilerin" neden olabileceğinden şüphelenilen veya kanıtlanan enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için kullanılmalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

COLİSTİMCİN, enfeksiyonun şiddetine göre normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, 2.5 – 5 mg/kg/gün ve 2 – 4'e bölünmüş dozlarda verilir.

Obez olan hastalarda, dozun ideal kiloya göre ayarlanması gerekir.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

Günde 2 ila 4 defada uygulanır. Genellikle en az 5 günlük tedavi süresi önerilir.

**Uygulama şekli:**

Intravenöz ya da intramüsküler kullanım içindir.

COLİSTİMCİN (150 mg/flakon), 2.0 ml enjeksiyonluk su ile çözülür. Sulandırılarak hazırlanan çözelti, 75 mg/ml kolistin baz aktivitesine eşdeğer konsantrasyonda kolistimetat sodyum içerir.

Köpük oluşumunu önlemek için rekonstitüsyon süresince yavaşça döndürülür.

Hazırlanan çözelti kullanılmadan önce partikül oluşumu ve renk değişimi için gözle kontrol edilmelidir. Berrak ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.

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

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması yoktur.

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük dozun azaltılması gerekir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozaj değişiklikleri aşağıdaki tabloda bulunmaktadır:

Böbrek fonksiyonu	Bozukluk derecesi			
	Normal	Hafif	Orta	Fazla
Plazma kreatini mg/100 ml	0.7-1.2	1.3-1.5	1.6-2.5	2.6-4.0
Üre klerensi, normal %	80-100	40-70	25-40	10-25
<b>Dozaj</b>				
COLİSTİMCİN'in tek dozu, mg	100-150	75-115	66-150	100-150
Sıklık, defa/gün	4 ila 2	2	2 veya 1	Her 36 saatte bir
Toplam günlük doz, mg	300	150-230	133-150	100
Yaklaşık günlük doz, mg/kg/gün	5.0	2.5-3.8	2.5	1.5

Önerilen doz 2.5-5 mg/kg'dır. Enjeksiyonlar arasındaki zaman aralığı, böbrek fonksiyonu bozukluğu durumunda artabilir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Klinik çalışmalarda, kolistimetat sodyum pediatrik popülasyon için kullanılmıştır. Yetişkinler ve pediatrik popülasyonda benzer yan etkiler görülmesine rağmen, pediatrik popülasyonda toksisitenin subjektif semptomları rapor edilmeyebilir. Bu yüzden, pediatrik hastalar için yakın klinik izleme tavsiye edilir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Kolistimetat sodyum ile, 65 yaş ve üzeri yaşlılarda yetişkinlerden farklı cevap alınıp alınmadığını tayin etmek için yapılan klinik çalışmalarda hasta sayısı yeterli değildi. Diğer bildirilen klinik çalışmalarda, yaşlılar ve yetişkinler arasında farklılıklar görülmemiştir. Genel olarak, en küçük doz aralığında başlanarak, düşük böbrek, karaciğer ve kalp fonksiyonlarının ve eşlik eden hastalığın veya diğer ilaç tedavisinin sıklık önemini belirterek geriatrik popülasyon için doz seçiminde dikkatli olunması gerekir. COLİSTİMCİN'in önemli bir bölümü böbrekler ile atılır. Toksik reaksiyonların COLİSTİMCİN'e riski, böbrek yetmezliği olan hastalarda daha büyük olabilir. Çünkü geriatrik hastaların böbrek fonksiyonları daha düşüktür. Doz seçiminde önlem alınması gerekir ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Kolistimetat sodyum veya formülasyonda bulunan herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

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

Normal böbrek fonksiyonu olanlarda maksimum günlük doz, 5 mg/kg/gün'ü (2.3 mg/lb) geçmemelidir.

Nefrotoksisite oluşabilir ve nefrotoksisite büyük bir olasılıkla, kolistimetat sodyumun doza bağlı etkisidir. Nefrotoksisitenin bu belirtileri, antibiyotiğe son verilmesini takiben düzelir.

Solunum durması, kolistimetat sodyumun intramüsküler kullanımını takiben rapor edilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, kolistimetat sodyum kullanımını takiben apne ve nöromüsküler blokaj ihtimalini artırır. Bu nedenle, önerilen doz şemasını takip etmek önemlidir.

COLİSTİMCİN dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımı ile *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDAD) rapor edilmiştir ve hafiften şiddetli diyare ile fatal kolit aralığında olabilir.

*C. difficile*, CDAD gelişimine katkıda bulunan toksin A ve B'yi üretir. Hipertoksin üreten *C. difficile*, morbidite ve mortalite artışına neden olur. Bu enfeksiyonların antimikrobiyal tedaviye cevap vermesi güç olduğundan, kolektomiye gereksinim olabilir. Antibiyotik kullanımını takiben diyare gözlenen tüm hastalarda CDAD, göz önünde bulundurulmalıdır. Antibakteriyel ajanları kullanımından sonra iki aydan fazla CDAD oluşumu gözlenmişse, dikkatli tıbbi takip gereklidir.

Eğer CDAD'dan şüphelenilirse veya kesinleştirilirse, *C. difficile*'ye direk etkili olmayan devam edilen antibiyotik kullanımının kesilmesi gerekebilir. Klinik müdahale olarak uygun sıvı ve elektrolit yönetimi, protein süplemantasyonu, *C. difficile*'nin antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirilmesinin tayin edilmesi gerekir.

COLİSTİMCİN, böbrekler yolu ile atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğu ihtimali oluştuğunda dikkatli kullanılması gerekir. İleri yaşlarda böbrek fonksiyon düşüklüğü göz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrek yetmezliği durumunda COLİSTİMCİN kullanılabilir fakat; önlem alınması gerekir ve bozukluk derecesi oranında dozajın azaltılması gerekir. Böbrek atılım kapasitesinin eksikliğinde COLİSTİMCİN kullanımı, yüksek serum seviyelerine yol açacaktır ve böbrek fonksiyon bozukluğu oluşabilir. Farkına varılmazsa akut böbrek yetersizliği, böbrek iflası ve antibiyotiğin vücutta ilave konsantrasyonu ile toksik seviyelerine ulaşabilir. Bu noktada, nöromusküler birleşme yerlerinde sinir iletimi bozukluğu oluşabilir ve kas zayıflığı ve apne meydana gelebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğunun gelişimini belirten işaretler şu şekildedir: idrara çıkmada azalma, BUN ve serum kreatininde artış ve kreatinin klerensinde azalma. Böbrek fonksiyon bozukluğunu belirten semptomlar oluşursa COLİSTİMCİN ile tedavi hemen sonlandırılmalıdır. Ancak, ilaca tekrar başlamak gerekiyorsa, ilacın plazma seviyeleri düşükten sonra doz ayarlaması yapılmalıdır.

Bakteriyal enfeksiyondan veya profilaktik endikasyondan şüphelenilmesinin veya kanıtlanmasının eksikliğinde COLİSTİMCİN tedavisi için, hastaya yarar sağlamak olası değildir ve ilaca dirençli bakterinin gelişim riski artar.

COLİSTİMCİN, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

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

Mevcut diğer antibiyotiklerin (aminoglikozidler ve polimiksin) nöromusküler birleşme yerinde sinir iletimini engellediği rapor edilmiştir. Bu rapor edilen aktiviteye dayanarak, önlem alınmadığı sürece COLİSTİMCİN ile birlikte verilmemelidir.

Kürariform kas gevşeticiler (ör: tüboküarin) ve eter, süksinilkolin, galamin, dekametonyum dahil diğer ilaçlar ve sodyum sitrat, nöromusküler blokaj etkisini artırır ve COLİSTİMCİN ile tedavi olan hastalarda mutlak önlem ile kullanması gerekir.

Sodyum sefalotin, COLİSTİMCİN'in nefrotoksitesini artırabilir. Sodyum sefalotin ve COLİSTİMCİN'in birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

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.

COLİSTİMCİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

**Gebelik dönemi**

COLİSTİMCİN gebe bir kadına tıbbi zorunluluk durumunda risk yarar durumu göz önüne alınarak doktor kararı ile verilmelidir.

**Laktasyon dönemi**

Kolistimetat sodyum'un insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Kolistimetat sodyum'un süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da COLİSTİMCİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve COLİSTİMCİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

**Üreme yeteneği/Fertilite**

Kolistimetat sodyum ile uzun dönem hayvan karsinijenite çalışmaları ve genetik toksisite çalışmaları yapılmamıştır. 9.3 mg/kg/gün dozu verilen farelerdeki fertilite ve üreme yeteneği üzerinde yan etki görülmemiştir.

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

COLİSTİMCİN kullanımı süresince araç ve makine kullanmamalıdır. Çünkü gelip geçici nörolojik rahatsızlıklar görülebilir. Bunlar: baş dönmesi ve konuşma bozukluğu. Dozun azaltılması semptomları bastırılabilir. Tedavinin sonlandırılmasına gerek yoktur fakat; bazı hastaların yakından izlenmesi gerekir.

**4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır: 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  $< 1/1.000$ ) ve çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Vertigo, baş dönmesi, konuşma bozukluğu

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

Yaygın: Solunum durması, apne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Gastrointestinal bozukluk

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

Yaygın: Ürtiker

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

Yaygın: Nefrotoksisite

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Kolistimetat sodyum ile doz aşımı, parestezi, letarji, şaşkınlık, baş dönmesi, ataksi, nistagmus, konuşma bozukluğu ve apne niteliğinde nöromusküler blokaja sebep olabilir. Solunum kası felci, apne, solunum durmasına yol açabilir. COLİSTİMCİN ile doz aşımı, akut böbrek yetmezliği ve idrara az çıkmaya sebep olabilir, BUN ve kreatinin serum konsantrasyonlarını artırabilir.

Doz aşımı durumunda, kolistimetat sodyum tedavisinin durdurulması ve destekleyici önlemlerden yararlanılması gerekir.

Doz aşımı durumunda, kolistimetat sodyumun hemodiyaliz veya peritoneal dializ ile giderilip giderilemeyeceği bilinmemektedir

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu : Polimiksinler

ATC kodu : J01XB01

Kolistimetat sodyum, *Bacillus polymyxa* subspecies *colistinus*'dan türetilen siklik polipeptid antibiyotiktir ve polimiksin grubuna aittir. Polimiksin antibiyotikleri, hücre membranına zarar vererek çalışan katyonik ajanlardır. Oluşan fizyolojik etkiler bakteriyi öldürür. Polimiksinler, hidrofobik dış membranı olan Gram-negatif bakteriler için seçicidir. Etkili olduğu aerobik gram-negatif mikroorganizmalar: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*.

Dirençli bakteri, etanolamin veya aminoarabinos ile bağlanarak lipopolisakkaritlerin fosfat gruplarının değişimi ile karakterize olurlar. *Proteus mirabilis* ve *Burkholderia cepacia* gibi dirençli Gram negatif bakteriler, etanolamin veya aminoarabinos ile fosfolipidlere tam bağlanma gösterir.

Kolistimetat sodyum ve polimiksin B arasında çapraz direnç beklenebilir. Polimiksinlerin etki mekanizması diğer antibiyotiklerden farklı olduğundan, yukarıdaki tek mekanizma ile kolistin ve polimiksine, diğer ilaç sınıflarına direnç oluşması beklenmeyebilir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Kolistimetat sodyum beyaz veya hemen hemen beyaz, kokusuz ve nem çekici tozdur. Suda çok çözünür, alkolde az çözünür ve pratik olarak aseton ve eterde çözünmez.

### Emilim:

Kolistimetat sodyum, gastrointestinal kanaldan emilmez ve parenteral olarak verilmelidir.

Kolistimetat sodyum olarak 150 mg kolistin IM kullanımını takiben, antimikrobiyal aktivitenin doruk serum konsantrasyonlarına 2 saatte ve 5-7 µg/ml'de erişilir.

Kolistimetat sodyumun IV kullanımını takiben antimikrobiyal aktivitenin doruk serum konsantrasyonları daha yüksektir fakat; ilacın IM kullanımı ile elde edilenden daha hızlı düşer.

### Dağılım:

Kolistimetat sodyumun IM/IV kullanımını takiben, santral sinir sistemi, sinoviyal, plevral ve perikardiyal sıvılar haricinde vücut dokularına geniş oranda dağılır. Kolistin %50'sinden fazlasının serum proteinlerine bağlandığı bildirilmiştir.

### Biyotransformasyon:

Kolistimetat sodyum, kolistine (*in vivo*) dönüştürülür. Dozun %80'i, ürede değişmeden bulunabilir ve safra salgısı bulunmaz. Bu durumdan, değişmeden kalan ilacın dokularda inaktif olduğu anlaşılır. Mekanizması bilinmez.

### Eliminasyon:

Kolistimetatın önemli bir kısmı böbrekler yolu ile atılır ve bir kısmı da hidrolize uğrayarak kolistine dönüşür. Veriliştikten sonraki ilk 8 saat içinde %40 oranında, 24 saat içinde ise %80 oranında idrarda tespit edilir. Kolistimetat sodyumun IM/IV kullanımını takiben antimikrobiyal aktivitenin plazma yarılanma ömrü, normal böbrek fonksiyonu olan yetişkinlerde 1.5 – 8 saat olarak bildirilmiştir. Kolistimetat sodyumun kullanımını takiben antimikrobiyal aktivitenin serum konsantrasyonlarının çocuklarda yetişkinlerden daha hızlı düştüğü görülür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda serum konsantrasyonları daha uzundur ve yarılanma ömrü uzar. Bazı anüri hastalarında kolistimetat sodyum kullanımı ile antimikrobiyal aktivitenin yarılanma ömrü, 2 – 3 gün olarak bildirilmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Kolistimetat sodyumun doğrusal olup olmadığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetmezliği:

COLİSTİMCİN'in önemli bir bölümü böbrekler ile atıldığından böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalı ve gerekli önlemler alınarak kontrol altında kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinler ve pediyatrik popülasyonda benzer yan etkiler görülmesine rağmen, pediyatrik popülasyonda toksisitenin subjektif semptomları rapor edilmeyebilir. Bu nedenle, pediyatrik hastalar için yakın klinik izleme tavsiye edilir.

Geriyatrik popülasyon:

COLİSTİMCİN'in önemli bir bölümü böbrekler ile atıldığından toksik reaksiyonların COLİSTİMCİN'e riski, böbrek yetmezliği olan hastalarda daha büyük olabilir. Ayrıca geriyatrik hastaların böbrek fonksiyonları daha düşüktür. Bu yüzden doz seçiminde önlem alınması gerekir ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri :**

Kolistimetat sodyum için potansiyel genotoksisite verileri sınırlıdır ve karsinojenite verileri bulunmaz. Kolistimetat sodyum, insan lenfositlerinde-in vitro kromozomal bozukluğa neden olmuştur. Bu etki önceden incelenen mitotik içerikteki azalma ile ilgili olabilir.

Farelerde ve sıçanlarda reproduksiyon toksisite çalışmaları, teratojenik özellik içermez. Fakat; organogenez süresince intramüsküler olarak kolistimetat sodyum verilen 4.15 ve 9.3 mg/kg'daki tavşanlarda sırasıyla fetüsün %2.6 ve %2.9'da talipes varusda oluşmuştur. Bu dozlar 0.5 ve 1.2 kez maksimum günlük insan dozudur. Buna ek olarak, artan emilim 9.3 mg/kg'dakinde oluşmuştur.



## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yok

### 6.2. Geçimsizlikler

Colistimcin çözeltisi başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır. Colistimcin çözeltisine eritromisin, tetrasiklin ya da sefalotin sodyum gibi diğer antibiyotiklerin ilavesi çökeltiye neden olabilir.

### 6.3. Raf ömrü

İlk açılmadan önce raf ömrü: 24 ay

Rekonstitüsyon sonrası raf ömrü: 7 gün

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklıklarında saklayınız.

Rekonstitüsyon çözeltisi buzdolabında (2°-8°C) saklanır ve 7 gün içinde kullanılır.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ml renksiz, USP Tip I cam flakon, 20 mm gri liyofilize tıpa, 20 mm Alüminyum kapak içeren ambalajlarda

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### INTRAVENÖZ KULLANIM

*Aralıklı Direk Kullanım:* Toplam günlük dozun yarısı 3-5 dakikadan fazla periyotlarda her 12 saatte bir yavaşça IM olarak enjekte edilir.

*Aralıksız İnfüzyon:* 3-5 dakikadan fazla sürede toplam dozun yarısı yavaşça IM olarak enjekte edilir. COLİSTİMCİN'in toplam günlük dozun kalan yarısı aşağıdaki çözeltilerden birisine eklenir:

- %0.9 NaCl
- %0.9 NaCl'de %5 dekstroz
- Suda %5 dekstroz
- %0.45 NaCl'de %5 dekstroz
- 0.225 NaCl'de %5 dekstroz
- Laktat ringer çözeltisi
- %10'luk invert şeker çözeltisi

COLİSTİMCİN ile birlikte diğer ilaçların kullanımı veya yukarıda adı geçen infüzyon çözeltiler ile birlikte kullanımı için önerilen önemli bir bilgi yoktur.

COLİSTİMCİN'i kullanan hasta, toplam günlük dozun yarısını, başlangıç dozundan 1-2 saat sonra başlayarak yavaşça intravenöz infüzyon olarak alır ve bir sonraki doz 22-23 saat sonra uygulanır. Böbrek fonksiyonu bozukluğu durumunda, böbrek yetmezliği derecesine bağlı olarak infüzyon sıklığı azaltılır.

İntravenöz çözeltinin seçimi ve kullanılan hacmi, sıvı ve elektrolit yönetiminin gereklilikleri ile belirlenir.

Kolistimetat sodyum içeren infüzyon çözeltisi yeni hazırlanmalı ve 24 saat içinde kullanılmalıdır.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No : 40

Üsküdar / İSTANBUL

Tel. : 0216 492 57 08

Faks. : 0216 334 78 88

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

224/28

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

İlk ruhsat tarihi: 07.04.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-