

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROTAMİN ICN 5000 IU/5 ML IV kullanım için enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

### 2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Protamin Hidroklorür 5000 IU

**Yardımcı madde(ler):** Sodyum klorür 41 mg, metil paraben 4 mg, propil paraben 0,5 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

### 3.FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Renksiz veya uçuk sarımsı, berrak, partikülsüz çözelti

### 4.KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik Endikasyonlar

- Heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinle tedavi esnasında doz aşımı veya kanamanın tedavisinde
- Acil ameliyat öncesi heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinlerin antikoagülan etkilerini ortadan kaldırmak için
- Arter ve kalp cerrahisi veya diyaliz işlemlerinde ekstrakorporeal sirkülasyon esnasında uygulanmış olan heparini nötralize etmek için de kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Protamin hidroklorür dozu, heparinin nötralize edilecek miktarına ve tipine, heparin enjeksiyonundan sonra geçen zamana ve uygulama yoluna bağlıdır.

İdeal olan, heparini nötralize etmek için gerekli olan dozun kan koagülasyon testlerine göre belirlenmesi veya protamin nötralizasyon testine göre hesaplanmasıdır. Hastalar, protamin hidroklorür uygulamasından 5-15 dakika sonra aktive parsiyel tromboplastin zamanı veya aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı ölçülerek dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Aşırı miktarda protamin hidroklorür verilmesinden kaçınmak için, protamin hidroklorür sadece trombin zamanı normale dönünceye kadar uygulanmalıdır. Fazla miktarda protamin hidroklorür uygulanırsa, protamin hidroklorürün kendisi antikoagülan etki gösterir ve anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir.

Protamin hidroklorür, heparine göre, özellikle düşük molekül ağırlıklı heparine göre, kandan daha hızlı temizlenir. Bu nedenle daha fazla doz uygulanması gerekebilir.

Protamin hidroklorür uygulaması sadece ciddi vakalarda düşünülmelidir.

## **Yetişkinler**

### ***Fraksiyone olmayan heparinlerin nötralizasyonu***

Heparin uygulanmasından sonra şiddetli kanama durumunda heparin tedavisi hemen durdurulmalıdır ve aşağıdaki gibi antagonist protamin hidroklorür uygulanmalıdır:

Genellikle, 1 mg protamin hidroklorür en az 100 IU muköz heparini veya 80 ünite akciğer heparinini nötralize eder. İntravenöz enjeksiyondan sonra 15 dakikadan fazla zaman geçmişse, protamin hidroklorür dozu azaltılmalıdır. İdeali, heparin aktivitesini nötralize etmek için gerekli olan doz, kan pıhtılaşma testleri ile ayarlanır veya protamin nötralizasyon testinden hesaplama ile belirlenmesidir.

Heparinin intravenöz enjeksiyonundan sonra 30-60 dakika geçmişse her 100 ünite muköz heparin için 0.5-0.75 mg protamin hidroklorür önerilir. 2 saat veya daha fazla süre geçmişse her 100 ünite muköz heparin için 0.25-0.375 mg protamin hidroklorür uygulanmalıdır.

Eğer hastaya intravenöz infüzyonla heparin uygulanıyorsa, infüzyon durdurulur ve yavaş intravenöz enjeksiyonla 25-50 mg protamin hidroklorür verilir.

Eğer heparin subkutan olarak uygulanıyorsa, muköz heparinin her 100 ünitesi için 1 mg protamin hidroklorür verilmelidir, yavaş intravenöz enjeksiyonla 25-50 mg verilmeli ve infüzyon süresi 8-16 saate ayarlanmalıdır.

Kardiyopulmoner by-pass sonrası heparinin tersine çevrilmesinde protamin hidroklorürün ya standart dozu verilir ya da aktive edilmiş pıhtılaşma zamanına göre doz titre edilir.

Hastalar protamin hidroklorür verilmesinden sonra 5-15 dakikada gerçekleştirilen kan pıhtılaşma testleri (ya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) veya aktive pıhtılaşma zamanı) kullanılarak dikkatle takip edilmelidir. Protamin hidroklorür kandan heparinden daha çabuk temizlendiğinden ilave dozlar gerekebilir. Ancak fazla miktarda uygulanan protamin hidroklorürün kendisi bir antikoagülan gibi davranır.

### ***Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin nötralizasyonu***

Aşırı dozda düşük molekül ağırlıklı heparinin etkilerini nötralize etmek için verilecek olan protamin hidroklorür dozu, uygulanmış olan düşük molekül ağırlıklı heparinin dozuna, ilacın verildiği andan itibaren geçen süreye ve kan pıhtılaşma çalışmalarına bakılarak belirlenir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin, eğer 8 saat önce uygulanmışsa, düşük molekül ağırlıklı heparinin her 100 anti faktör Xa birimi için (örneğin, dalteparin sodyum, Enoksaparin sodyum [1 mg Enoksaparin sodyumun yaklaşık olarak 100 ünite anti-faktör Xa aktivitesi vardır], tinzaparin sodyum) 1 mg protamin hidroklorür uygulanmalıdır.

Eğer aktivite parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), ilk protamin hidroklorür uygulanmasından 2-4 saat sonrası ölçüldüğünde hala uzamış bulunmuşsa veya kanama devam

ediyorsa ikinci protamin hidroklorür dozu uygulanmış olan düşük molekül ağırlıklı heparinin her 100 anti faktör Xa birimi için 0.5 mg olarak verilmelidir.

Enoksaparin uygulanması üzerinden 12 saatten uzun süre geçmişse protamin hidroklorür uygulaması yapılmasına gerek yoktur.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin anti-Xa aktivitesi, protamin hidroklorür ile tamamen geri dönüşümlü olmayabilir ve uygulamadan sonra 24 saate kadar sürebilir.

Son heparin dozundan sonra geçen süre ile ilgili gerekli protamin hidroklorür dozu tahmin edilirken, düşük molekül ağırlıklı heparinlerin daha uzun yarılanma ömrü (heparinin yaklaşık iki katı) de dikkate alınmalıdır.

Teorik olarak, son düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasının üzerinden bir yarı-ömür kadar zaman geçtikten sonra protamin hidroklorür dozu yarıya düşürülmelidir. Deri altı tabakası depolarından düşük molekül ağırlıklı heparinin emilimi olabileceğinden, düşük molekül ağırlıklı heparinin subkütan uygulamasını takiben, nötralizasyonu için protamin hidroklorürün aralıklı enjeksiyonları veya sürekli infüzyonu önerilmektedir. Hastalar dikkatle izlenmelidir. Protamin hidroklorür kandan, heparinden özellikle de düşük moleküllü heparinden daha çabuk temizlendiğinden protamin hidroklorürün daha fazla dozlarına gerek duyulabilir.

Farklı düşük moleküllü heparinleri nötralize etmek için gereken protamin hidroklorür dozu aşağıdaki tabloda listelenmiştir:

<b>Etkin madde</b>	<b>Dozaj</b>
Nadroparin-Ca	Protamin hidroklorürün 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi yaklaşık olarak 160 IU anti-Xa nadroparin'i nötralize eder.
Dalteparin-Na	Protamin hidroklorürün 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi, aPTT'nin gecikmesi üzerinde 100 IU dalteparin etkisini nötralize eder.
Enoksaparin-Na	Protamin hidroklorürün 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi, 0.01 ml enoksaparin'e bağlı anti-faktör IIa aktivitesini nötralize eder.
Reviparin-Na	Protamin hidroklorürün 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi, reviparin-Na'un 82 anti-Xa ünitesini nötralize eder.
Tinzaparin-Na	İntravenöz formu:Her 100 anti-Xa IU tinzaparin başına 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi
Sertoparin-Na	İntravenöz uygulanan protamin hidroklorürün 1 mg veya 100 anti-heparin ünitesi, aPTT, trombin ve kanama zamanı üzerinde 200 IU sertoparin-Na'un antikoagülan etkisini hemen ve tamamen nötralize edebilir.

### **Ekstrakorporeal sirkülasyon sırasında heparinin nötralizasyonu**

Ekstrakorporeal sirkülasyon esnasında uygulanan her 100 ünite heparinin nötralizasyonu için genellikle 1.5 mg protamin hidroklorür kullanılır.

Ekstrakorporeal dolaşımda kullanım sonrasında heparin inaktivasyonu için protamin hidroklorür dozu tekrarlanan pıhtılaşma ölçümlerine (örneğin trombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı) dayalı olmalı ve uygulanacak doz buna göre ayarlanmalıdır.

### **Uygulama şekli**

PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml enjeksiyonu 10 mg/ml olacak şekilde tasarlanmıştır. 100 ila 200 ml serum fizyolojik içinde seyreltilerek damla infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml yaklaşık 10 dakikalık bir süre içinde çok yavaş intravenöz enjeksiyon ile uygulanmalıdır. Protamin hidroklorürün bir defada uygulanan 10 dakikalık periyottaki dozu, 50 mg'dan daha fazla olmamalıdır.

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

#### **Böbrek yetmezliği**

Mevcut veri bulunmamaktadır.

#### **Karaciğer yetmezliği**

Mevcut veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Yeni doğanlarda ve çocuklarda kullanımının güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Tavsiye edilmez.

#### **Geriatrik popülasyon**

Önerilen dozun değiştirilmesi için hiçbir geçerli bilgi yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonları**

Protamin, metil paraben, propil paraben veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerjisi veya aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml kullanılmamalıdır.

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

Protamin hidroklorür, metil paraben ve propil paraben geç reaksiyonlar dahil olmak üzere, bronkospazm, kardiyovasküler şok ve kardiyak arrest gibi anaflaktik/aşırı duyarlılık reaksiyon riski ile ilişkilidir. Dolayısıyla, PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml uygulanırken kardiyovasküler sistemin yeteri derecede izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca, şiddetli anaflaktik reaksiyonların acil tedavisi için olanaklar (iş gücü, tıbbi ürünler ve aletler) sağlanmalıdır. Çok hızlı protamin uygulaması şiddetli hipotansiyona neden olabilir.

Daha önceden PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml veya protamin içeren insülin tedavisi almış ve balık proteini alerjisi olanlar veya vazektomi geçirmiş hastalar anaflaktik reaksiyonlar açısından yüksek risk taşır. Bu tür reaksiyonlardan kaçınmak için, duyarlı hastalarda PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml yavaşça, tercihen bölüm 4.2’de tanımlandığı gibi serum fizyolojik içinde damla infüzyonu şeklinde uygulanmalıdır. Eğer protamin hidroklorüre bir alerjik reaksiyon olasılığı varsa, uygun bir temel anti-alerjik tedavinin test dozu PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml’den önce uygulanmalıdır.

Ayrıca, protamin hidroklorürün uygulanması kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Klinik ve deneysel gözlemler, protamin ile heparin nötralizasyonunun pulmoner arter basıncında bir artışa ve sistolik ve diyastolik kan basıncında, miyokard oksijen tüketiminde, kalp debisinde, kalp atım hızında ve sistemik vasküler dirençte bir düşüşe neden olabileceğini göstermiştir.

Protamin hidroklorür, özellikle yüksek dozlarda antikoagülan etki de gösterebilir ve doz aşımı kanamayı artırmaya yol açabilir. Bu nedenle, heparin etkisi nötralize edildiğinde, daha fazla protamin uygulanmaz. Heparin nötralizasyonu trombin zamanı ölçümüyle izlenebilir. Tekrarlanan protamin dozlarını içeren uzun süreli prosedür uygulanan hastalarda pıhtılaşma parametrelerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir. Bir rebound kanama etkisi, ameliyattan sonraki 18 saate kadar daha fazla protamin dozlarına cevap olarak ortaya çıkabilir.

Çökelti oluşabileceğinden, PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml sefazolin ile eşzamanlı olarak aynı yoldan uygulanmamalıdır. (Bkz. Bölüm 6.2 Geçimsizlikler)

Metil paraben ve propil paraben geç reaksiyonlar gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarını indükleyebilir ve nadiren bronkospazma yol açabilir.

PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml sodyum içerir, ancak her bir ampuldeki sodyum miktarı 1 mmol (23 mg)’den azdır.

PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml, oral antikoagülanların etkilerini tersine çevirmek için uygun değildir. Öncesinde heparine maruz kalmaksızın ortaya çıkan kanamalarda kullanılmamalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Protamin hidroklorür kompleks oluşturarak heparini nötralize eder. Bu nedenle, protamin hidroklorür çökeltiye neden olabileceğinden diğer farmasötik bileşiklerle, özellikle antibiyotiklerle (örn: sefazolin) veya radyografik kontrast maddelerle karıştırılmamalıdır.

Protamin, non-depolarizan nöromusküler blokerlerin etki şiddetini ve/veya süresi artırabilir.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

Veri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Protaminin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (Bkz. Bölüm 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Protamin hidroklorürün anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Protaminin hidroklorürün süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği/ Fertilité**

Üreme toksisitesine ilişkin klinik öncesi çalışmalar bulunmamaktadır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

Uygulanabilir değildir. Ancak, PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml uygulaması, genellikle aktif araç kullanımına izin vermeyen tıbbi durumlarla kısıtlıdır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

Heparinin antikoagülan etkisini nötralize etmek için gerekenden fazla dozlarda kullanıldığında protamin kendi antikoagülan etkisini gösterir. Özellikle intravenöz uygulamanın çok hızlı bir şekilde uygulanmasından sonra bulantı, kusma, sıcaklık hissi, yüz ve boyunda kızarma, bradikardi, dispne, ciddi hipotansiyon ve hipertansiyon ortaya çıkabilir. Nadir vakalarda alerjik reaksiyonlar (anjiyoödem, anaflaktik şok) gözlenmiştir. Bu tür reaksiyonlara predispozan faktörler: balık alerjisi, vazektomi, protamin-çinko insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalar veya heparini etkisizleştirmek için protamin hidroklorür ile tedavi edilen hastalar (bakınız bölüm 4.4). Seyrek olarak önemli morbidite ve mortalite ile birlikte uzamış hipotansiyonlu non-kardiyojenik pulmoner ödem örnekleri olmuştur.

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

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: Anaflaktik ve Anaflaktoid reaksiyonlar(ör. ürtiker)

Seyrek: Anjiyoödem, anaflaktik şok

### **Kardiyak Hastalıklar**

Yaygın: Bradikardi

Seyrek: Sağ ventriküler kalp yetmezliği veya pulmoner hipertansiyondan kaynaklanan kalp yetmezliği

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hipotansiyon, vazodilatasyon, yüz ve boyunda kızarma

Seyrek: Ciddi hipotansiyon ve hipertansiyon

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

Yaygın: Bronkospazm, dispne

Seyrek: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, akciğer ödemi

### **Gastrointestinal Hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, kusma

Seyrek: Sarılık

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Sırt ağrısı

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Sıcaklık hissi, halsizlik, yorgunluk

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Heparin nötralizasyonu sırasında, protaminin fazlasının verilmesinden kaçınmak için dikkat edilmelidir.

##### ***Bulgu ve semptomlar***

Protaminin kendi antikoagülan etkisi nedeniyle, PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml doz aşımı kanamaya neden olabilir.

##### ***Tedavi düzenlemesi***

Trombin zamanı normal değerlere ulaşmaya kadar, heparinin kontrollü uygulanması ile kanama durdurulabilir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik Özellikler**

Farmakoterapötik grup: Hemostatikler/Antihemorajikler

ATC kodu: V03AB14

Protamin, %67'si argininden oluşan ve yüksek ölçüde alkali olan bir polipeptittir. Fraksiyone olmayan heparinin nötralizasyonu heparin-protamin etkileşimi ile sağlanır. Pozitif yüklü protamin ile bir kompleks oluşturarak, yüksek negatif yüklü heparinin nötralizasyonu gerçekleştirilir. Bu reaksiyon sırasında bağlı heparin antikoagülan etkisini kaybeder.

1 ml PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml in vitro 1000 IU heparini nötralize eder.

İn vivo olarak daha düşük miktarlar gereklidir, çünkü organizmanın kendisi de heparini inaktive etmektedir.

İntravenöz uygulamanın ardından protamin çok kısa bir süre içinde (dakikalar) heparin nötralizasyonu etkisini göstermektedir.

Heparin olmadığında, protamin antikoagülan etkisini özellikle daha yüksek dozlarda göstermektedir. Protamin, fraksiyone düşük molekül ağırlığına sahip heparin preparatlarının etkisini sadece kısmen antagonize etmektedir.

#### **5.2. Farmakokinetik Özellikler**

##### **Genel özellikler**

Emilim:



İntravenöz uygulamayı takiben heparin nötralizasyonu 5 dakika içinde gerçekleşir.

Dağılım:

Hayvan deneylerinde intravenöz enjeksiyonu takiben protaminin en yüksek konsantrasyonda bulunduğu organlar karaciğer ve böbreklerdir.

Biyotransformasyon:

Protamin, plazmada enzimatik olarak inaktive olur, plazma enzimleri kısmen protamin-heparin kompleksini ayırır ve böylece heparin serbestlenir.

Eliminasyon:

Protamin başlıca böbrekler tarafından atılır, sadece küçük bir miktar karaciğer ve safra yolu ile atılır. İntravenöz uygulamadan sonra, protamin-heparin kompleksinin yarılanma ömrü yaklaşık 24 dakikadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

PROTAMİN ICN 5000 IU/5ml'nin mutajenisite, karsinojenisite ve üreme toksisitesi potansiyelini belirlemek için herhangi bir çalışma yürütülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Metil paraben

Propil paraben

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Protamin hidroklorür kompleks oluşturarak heparini nötralize eder. Bu nedenle, protamin hidroklorür çökeltiliye neden olabileceğinden diğer farmasötik bileşiklerle, özellikle antibiyotiklerle (örn: sefazolin) veya radyografik kontrast maddelerle karıştırılmamalı ve aynı yoldan eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

5 ml enjeksiyonluk çözelti içeren 1 adet ampul

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

Gerekli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri" ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Meda Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. Noramin İş merkezi No:237 Kat:4 Ofis No:402-403-404

Maslak-İstanbul

Tel: 0 212 276 20 80

Faks: 0212 276 20 64

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

235-17

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

İlk ruhsat tarihi: 29.09.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**