

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers Reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RUCONEST 2100 U IV Enjeksiyonluk Çözelti İçin Toz İçeren Flakon  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Sulandırılmış her bir flakon 2100 ünite konestat alfa (rhC1INH) içerir. 14 ml enjeksiyonluk su ile sulandırıldıktan sonra oluşan çözelti; ml başına 150 ünite rhC1INH içerir.

Konestat alfa, insan C1 esteraz inhibitörünün (rhC1INH) transgenik tavşan sütünden rekombinant DNA teknolojisiyle elde edilen rekombinant bir analogudur.

1 ünite rhC1INH aktivitesi, toplanmış 1 ml normal plazmada bulunan C1 esteraz inhibitör aktivitesinin eşdeğeri olarak tanımlanmıştır.

#### Yardımcı maddeler:

Sükroz..... 67 mg/ml  
Sodyum (sodyum sitrat olarak)..... 5.2 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti tozu  
Toz, beyaz ya da beyazımsı, bütün ya da parçalı kek yapıdadır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

RUCONEST, C1 esteraz inhibitör eksikliğine bağlı olarak herediter anjiyoödem (HAE) bulunan hastalardaki, akut anjiyoödem ataklarının tedavide endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

RUCONEST tedavisine, herediter anjiyoödem tanısında ve tedavisinde deneyimli bir hekimin rehberliği ve gözetimi altında başlanmalıdır.  
RUCONEST, bir sağlık çalışanı tarafından uygulanmalıdır.

Daha önce RUCONEST kullanmamış olan hastalar, RUCONEST başlanmadan önce tavşan epitel hücrelerine karşı IgE antikorlarının varlığı açısından test edilmelidir (bölüm 4.4'e bakınız).

### **Pozoloji:**

- *Vücut ağırlığı 84 kg'a kadar olan yetişkinler*  
Bir intravenöz enjeksiyon ile 50 U/kg.

- *Vücut ağırlığı 84 kg veya daha fazla olan yetişkinler*  
Bir intravenöz enjeksiyon ile 4200 U (iki flakon).

### Doz hesaplaması

Hastanın vücut ağırlığı belirlenir.

- *Vücut ağırlığı 84 kg'a kadar olan yetişkinler*

Vücut ağırlığı 84 kg'a kadar olan hastalarda, aşağıdaki formüle göre uygulanması gereken hacim hesaplanır:

$$\text{Uygulanacak hacim (ml)} = \text{vücut ağırlığı (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)} / 150 \text{ (U/ml)} = \text{vücut ağırlığı (kg)} / 3$$

- *Vücut ağırlığı 84 kg ve daha fazla olan yetişkinler*

Vücut ağırlığı 84 kg veya daha fazla olan hastalarda, uygulanması gereken hacim 28 mL'dir ve 4200 U'ya (2 flakon) karşılık gelir.

### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

Olguların çoğunluğunda bir akut anjiyoödem atağını tedavi etmek için tek doz RUCONEST yeterlidir. Yetersiz klinik yanıt alınması durumunda, ilave bir doz (50 U/kg vücut ağırlığı, 4200 U'ya kadar) uygulanabilir (bölüm 5.1'e bakınız).  
24 saat içinde 2 dozdan fazlası uygulanmamalıdır.

### **Uygulama şekli:**

İntravenöz kullanım içindir.

Sulandırılmış çözelti, yaklaşık olarak 5 dakika süren, yavaş bir intravenöz (IV) enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır.

Enjeksiyonun sulandırılması ve gerekli ünite miktarlarının hesaplanması için bölüm 6.6'ya bakınız.

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

Konestat alfa böbrekler yoluyla atılmadığından, böbrek yetmezliği bulunan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda RUCONEST ile ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır. Karaciğer yetmezliği konestat alfanın plazma yarı ömrünü uzatabilir, ancak klinik bir sorun olduğu düşünülmemektedir. Doz ayarlamasına ilişkin bir öneri yapılamamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklardaki (0 ile 12 yaş arası) güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Ergenlerle (13 ile 17 yaş arası) ilgili mevcut veriler bölüm 5.1’de açıklanmaktadır, ancak pozolojiyle ilgili bir tavsiyede bulunulamaz.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

65 yaşın üzerindeki hastalarla ilgili veriler yetersizdir.

65 yaş üzeri hastaların RUCONEST’e farklı yanıt vermesi için makul bir gerekçe yoktur.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

İçerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda ve tavşanlara karşı bilinen ya da kuşku edilen alerji durumlarında kontrendikedir.

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

Konestat alfa transgenik tavşanların sütünden elde edilir ve eser miktarlarda tavşan proteini içerir. RUCONEST ile tedaviye başlamadan önce hastalar, ImmunoCap sistemi (Phadia, İsveç) gibi tavşan epiteline karşı IgE antikorları için değerlendirmeden geçmiş bir test kullanılarak tavşan alerjenlerine karşı IgE antikorlarının varlığı açısından değerlendirilmelidir. Sadece sözü edilen testle negatif sonuç alındığı gösterilmiş olan hastalar RUCONEST ile tedavi edilmelidir. IgE antikor testi yılda bir kez veya 10 tedaviden sonra (hangisi önce gerçekleşirse) tekrarlanmalıdır.

İntravenöz yoldan uygulanan tüm protein ürünlerinde olduğu gibi, aşırı duyarlılık reaksiyonları gözardı edilemez. Bu nedenle uygulamanın yapıldığı süre boyunca hastalar aşırı duyarlılığa ilişkin semptomlar için yakından izlenmeli ve dikkatle gözlenmelidir. Hastalar ürtiker plakları, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum (wheezing), hipotansiyon ve anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. Uygulamadan sonra bu semptomlar ortaya çıkarsa hastalar hekimlerini uymalıdır.

Anafilaktik reaksiyonların veya şokun ortaya çıkması halinde standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

İnek sütü ile tavşan sütü arasında çapraz reaksiyon olasılığı bulunmasa da, inek sütüne klinik alerji bulgusuna rastlanmış bir hastada böyle bir çapraz reaksiyon olasılığı dışlanamaz.

Bu tıbbi ürün her 1 ml’inde 5.2 mg sodyum iktiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün sukroz içermektedir. Kullanım yolu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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

Diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanımını değerlendiren etkileşim çalışması bulunmamaktadır. Literatür, doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ve C1INH ürünleri arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Bu nedenle RUCONEST, tPA ile aynı anda uygulanmamalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Bir hayvan çalışmasında üreme sistemi toksitesi gözlenmiştir (bölüm 5.3'e bakınız). Tedaviyi uygulayan hekim tedavinin faydasının olası risklere ağır bastığına karar vermediği sürece gebelik veya emzirme sırasında kullanılması önerilmez.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

### Gebelik dönemi

RUCONEST'in gebe kadınlarda kullanılmasına ilişkin bir deneyim yoktur.

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.

Tedaviyi sürdüren hekim elde edilecek yararların olası risklerden daha fazla olduğuna karar vermedikçe, RUCONEST'in gebelik sırasında kullanılması önerilmez.

RUCONEST, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### Laktasyon dönemi

RUCONEST'in anne sütüne geçip geçmediği ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

Tedaviyi sürdüren hekim elde edilecek yararların olası risklerden daha fazla olduğuna karar vermemişse, RUCONEST'in emzirme sırasında kullanılması önerilmez.

### Üreme Yeteneği/Fertilite

RUCONEST'in erkek veya kadın fertilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin veriler mevcut değildir.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Bununla birlikte, RUCONEST kullanımını takiben baş ağrısı veya vertigo bildirilmiştir; ancak bu durum herediter anjiyoödem atağının bir sonucu da olabilir. Baş ağrısı veya vertigo görülmesi halinde hastaların araba veya makine kullanmamaları istenmelidir.

## 4.8. İstenmeyen Etkiler

RUCONEST'in güvenliliğini destekleyen klinik deneyim 300 uygulamadan oluşmaktadır (sağlıklı ya da asemptomatik herediter anjiyoödem hastalarına 83 uygulama ve 119 herediter

anjiyoödem hastasına 217 uygulama). Aşağıdaki tabloda, 6 tedavi çalışmasında bildirilmiş olan ve RUCONEST ile tedaviden sonraki 7 gün içinde ortaya çıkan tüm advers olaylar liste halinde sunulmuştur.

Tedaviyle bağlantılı advers olayların, şiddet açısından genellikle hafif-orta olduğu, bu advers olayların insidansının tüm doz grupları için benzer olduğu ve tekrarlanan uygulamalarla artmadığı gözlemlenmiştir.

Advers reaksiyonlar aşağıdaki kategoriler kullanılarak sistem organ sınıfında, sıklık başlıkları altında listelenmiştir (reaksiyonu yaşaması beklenen hastaların sayısı):

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Not:** Bir advers olayın tek bir hastada ortaya çıkması, hastaların sayısının görece az olması nedeniyle, seyrek olarak tanımlanmıştır.

#### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı,

Yaygın olmayan: Vertigo, parestezi

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Boğazda iritasyon

#### **Gastrointestinal hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Diyare, bulantı, abdominal rahatsızlıklar, oral parestezi

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

Yaygın olmayan: Ürtiker

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Şişlik

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**

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik Özellikler**

Farmakoterapötik grup: Herediter Anjiyoödem Tedavisinde Kullanılan İlaçlar  
ATC Kodu: B06AC04

Plazma proteini C1INH, *in vivo* kontakt ve kompleman sistemlerinin aktif hale getirilmesinin esas düzenleyicisidir. Herediter anjiyoödem hastalarında, plazma proteini C1INH açısından heterozigot bir eksiklik vardır. Bunun sonucu olarak bu hastalar, kontakt ve kompleman sistemlerin kontrolsüz şekilde aktivasyonundan dolayı, enflamatuvar mediyatörlerin oluşmasından muzdariptir ve bu da, klinik olarak akut anjiyoödem ataklarının ortaya çıkmasına yol açar.

Rekombinant insan kompleman bileşeni 1 (C1) esteraz inhibitörü (rhC1INH) insan C1INH'nın analogudur ve insan C1INH için kodlayıcı geni bulunduran transgenik tavşanların sütünden elde edilmektedir. Rekombinant formun amino asit dizilimi endojen C1INH ile aynıdır.

C1INH kontakt ve kompleman sistemlerindeki pek çok proteaz üzerinde (hedef proteazlar) inhibitör bir etki sergiler. rhC1INH'nın aşağıdaki hedef proteazlar üzerine etkisi *in vitro* olarak değerlendirilmiştir: aktive C1s, kallikrein, faktör XIIa ve faktör XIa. İnhibisyon kinetiklerinin, plazmadan elde edilmiş insan C1INH'inkilerle gözlenenle karşılaştırılabilir olduğu bulunmuştur.

Kompleman bileşeni (protein) C4, aktive C1s için bir substrattır. HAE bulunan hastalarda dolaşımdaki C4 düzeyleri düşüktür. Plazmadan-elde edilen C1INH için olduğu gibi RUCONEST'in de C4 üzerine farmakodinamik etkileri, normal aralığın alt sınırı olan 0.7 U/ml'den yüksek düzeydeki bir C1INH aktivitesinde, doza-bağımlı bir şekilde, HAE hastalarında kompleman homeostazını yeniden düzeltmektedir. HAE hastalarında 50 U/kg dozunda RUCONEST C1INH aktivite düzeyini yaklaşık olarak 2 saat için 0.7 U/ml'den daha yüksek bir düzey çıkarır (bakınız bölüm 5.2).

RUCONEST'in HAE bulunan hastalardaki akut anjiyoödem ataklarının tedavisi için kullanıldığında etkililiği ve güvenliliği çift-kör randomize plasebo kontrollü ve açık etiketli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu klinik çalışmalarda incelenmiş olan dozlar hasta başına 2100 U tek bir flakon (18-40 U/kg'a karşılık gelir) ile 50 ve 100 U/kg arasında değişmiştir. Akut anjiyoödem ataklarında bir tedavi olarak RUCONEST'in etkililiği, salin kontrolle karşılaştırıldığında, semptomların rahatlamasına kadar geçen süre ile minimal semptomlara kadar geçen sürenin belirgin şekilde daha kısa olmasıyla ve terapötik başarısızlıklardaki farklılıkla gösterilmiştir. Randomize, kontrollü 2 çalışmada elde edilen sonuçlar (birincil ve ikincil bitim-noktaları) aşağıdaki tabloda görülmektedir:

Çalışma	Tedavi	Rahatlamının başlamasına kadar geçen süre (dakika) medyan (%95 CI)	Minimal semptomlara kadar geçen süre (dakika) medyan (%95 CI)
C1-1205 RCT	<b>100U/kg</b> n=13	<b>68 (62, 132)</b> p= 0.001	<b>245 (125, 270)</b> p= 0.04
	<b>50U/kg</b> n=12	<b>122 (72, 136)</b> P< 0.001	<b>247 (243, 484)</b> P< 0.001*
	<b>Salin</b> n= 13	<b>258 (240, 720)</b>	<b>1101 (970, 1494)</b>
C1-1304 RCT	<b>100U/kg</b> n=16	<b>62 (40, 75)</b> p= 0.003	<b>480 (243, 723)</b> p= 0.005

	<b>Salin</b> n= 16	<b>508 (70, 720)</b>	<b>1440 (720, 2885)</b>
--	-----------------------	----------------------	-------------------------

\* Araştırma amaçlı test

Açık etiketli çalışmaların sonuçları yukarıdaki bulgularla tutarlıdır ve anjiyoödem ataklarının tedavisinde RUCONEST'in tekrar tekrar kullanılmasını desteklemektedir.

Randomize kontrollü çalışmalarda RUCONEST ile tedavi edilen 39/41 (%95) hasta 4 saat içinde iyileşme başlangıcına kadar gereken süreye erişmiştir. Açık etiketli bir çalışmada, tek doz 50 U/kg ile tedavi edilen 114/119 (%95) hasta, 4 saat içinde iyileşme başlangıcına kadar gereken süreye erişmiştir. 13/133 (%10) kriz için fazladan 50 U/kg doz uygulanmıştır.

**Pediyatrik popülasyon**

Dokuz ergen HAE hastası (13 ile 17 yaş arası) 26 akut anjiyoödem krizi için 50 U/kg ve 7 hasta (16 ile 17 yaş arası) 24 akut anjiyoödem krizi için 2100 U ile tedavi edilmiştir.

Avrupa İlaç Ajansı, akut anjiyoödem krizlerinin tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt setinde RUCONEST ile yürütülen çalışmanın sonuçlarını sunma zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkındaki bilgi için bölüm 4.2'ye bakınız).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel Özellikler**

#### Emilim:

rhC1INH intravenöz yoldan uygulanmalıdır.

#### Dağılım:

Dağılımla ilgili herhangi bir resmi çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Resmi bir dağılım çalışması yapılmamıştır. Konestat alfanın dağılım hacmi, plazma hacmine benzer şekilde yaklaşık 3-11 L'dir.

#### Biyotransformasyon:

Hayvan verilerine göre, konestat alfa karaciğerde reseptör aracılı endositoz ve ardından tam hidroliz/parçalanma yoluyla dolaşımdan temizlenir.

Asemptomatik HAE hastalarına RUCONEST (50 U/kg) uygulamasından sonra Cmax değeri 1.36 U/ml bulunmuştur.

#### Eliminasyon:

Konestat alfa dolaşımdan, reseptörle yönetilen endositozun ardından tam hidroliz/degradasyon (bozunma) ile karaciğer tarafından temizlendiği için atılma yoktur.

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

Preklinik veri, aralarında sıçanlar, köpekler, tavşanlar ve sinomolgus maymunlarının bulunduğu çeşitli hayvan türleri üzerinde yapılmış olan güvenlilik farmakolojisi, tekli-doza toksisite, iki haftalık subkronik toksisite, lokal tolerans ve embriyonal/fötal toksisite çalışmalarına dayanan klinik-dışı veriler rhC1INH'nin insanlarda kullanılmasında güvenlilikle ilgili herhangi bir sorun düşündürmemektedir. Genotoksik ve karsinojenik potansiyelin bulunması beklenmemektedir.

Sıçan ve tavşanlardaki embriyofetal çalışmalar: Çiftleştirilmiş sıçanlara ve tavşanlara günlük tek doz vehikül veya 625 U/kg/rhCHNH uygulaması intravenöz yoldan verilmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmada konestat alfa veya kontrol grubunda malforme fetüs gözlenmemiştir. Bir tavşan embriyo toksitesi çalışmasında, fetal kalp damarı kusurlarının insidansında, konestat alfa uygulanan hayvanlarda bir artış gözlenmiştir (tedavi grubunda 1.12, tarihsel kontrollerde 0.03).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

- Sükroz
- Sodyum sitrat (E331)
- Sitrik asit (E330)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçimlilikle ilgili çalışmalar bulunmadığından, bu tıbbi ürün aynı enjeksiyonda diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **Sulandırılmış solüsyonlar:**

Sulandırılmış ürün 5°C-25°C arasında saklamak koşulu ile derhal veya 8 saat içinde kullanılmalıdır.

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

25°C'nin altında dondurmadan saklayınız.

Işıktan korumak için, orijinal ambalaj içinde saklayınız.

Sulandırılmış tıbbi ürünü saklama koşulları için bakınız bölüm 6.3.

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

RUCONEST 25 ml'lik renksiz, Tip I cam flakon içinde sunulmuştur. Kapak silikonize bir klorobütül lastik tıpa (silikonize klorobütül lastik) ve alüminyum ve renkli plastikten bir geçme kapak mühürden (*flip-off seal*) oluşur.

Paketin boyutu: 1 karton kutuda 350 mg liyofilize toz içinde 2100 U rhC1INH içeren 1 flakon bulunur.

### **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 Atıklarının Kontrolü’ yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Her bir flakon RUCONEST yalnızca tek bir kullanım içindir.

Solüsyonları sulandırmak, birleştirmek ve karıştırmak için aseptik bir teknik kullanılmalıdır.

#### Sulandırma

Her bir flakon RUCONEST’i (2100 U) 14 ml enjeksiyonluk su ile sulandırınız. Toz üzerine ani ve sert etkiyi önlemek için enjeksiyonluk steril suyu yavaşça ekleyiniz ve solüsyonun köpürmesini önlemek için nazikçe karıştırınız. Sulandırılmış solüsyon, 150 U/ml rhC1INH içerir ve berrak, renksiz bir solüsyon şeklinde görünür.

Her bir flakondaki sulandırılmış solüsyonu, parçacık içerip içermediği ya da berraklık açısından gözle inceleyiniz. İçinde parçacıklar bulunan ya da tamamen berrak olmayan solüsyonu kullanmayınız. Tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır (bölüm 6.3’e bakınız).

İmha işlemi için özel bir gereklilik yoktur.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

TRPHARM İlaç Sanayi Ticaret A.Ş.  
Büyükdere Cad. Kanyon Ofis Bloğu. No:185 K:14  
34394 Levent-Şişli/İSTANBUL  
Tel: 0 212 386 31 52  
Faks: 0 212 355 13 80

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2021/426

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

İlk ruhsat tarihi: 10.11.2021

Ruhsat yenileme tarihi: -

### **10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ**