

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PENTASA 1 g uzatılmış salımlı granül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir saşe 1g mesalazin içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı granül.

Beyaz-gri ilâ soluk beyaz-kahverengi renğinde silindir şeklinde granül

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Ülseratif kolit

Aktif hastalığın tedavisinde

Erişkinler:

Dozaj bireye göre belirlenmelidir. Bunun için, günde 4 g'a kadar bölünmüş dozlar halinde uygulanır.

Çocuklar (6 yaş ve üzerindeki):

Dozaj bireye göre belirlenmelidir. Bunun için, günde kg başına 30 – 50 mg ile başlayan bölünmüş dozlar halinde tavsiye edilir. Günde maksimum doz kg başına 75 mg, bölünmüş dozlar şeklinde tavsiye edilir. Toplam doz günde 4 g'ı aşmamalıdır (önerilen erişkin doz).

Devam tedavisinde  
Erişkinler:

Dozaj bireye göre belirlenmelidir. Bunun için tavsiye edilen doz, günde 1 defa 2 g mesalazin'dir. Bu doz bölünmüş dozlar halinde de alınabilir.

Çocuklar (6 yaş ve üzerindeki):

Dozaj bireye göre belirlenmelidir. Bunun için, günde kg başına 15 – 30 mg mesalazin ile başlayan bireysel dozaj bölünmüş dozlar halinde tavsiye edilir. Toplam doz günde 2 g'ı aşmamalıdır (önerilen erişkin doz).

Genel olarak erişkin dozunun yarısı 40 kg ağırlığına kadar olan çocuklara ve normal erişkin dozu da 40 kg üzerindeki çocuklara verilebilir.

Crohn Hastalığı

Aktif hastalığın tedavisinde

Erişkinler:

Günde 4 g'a kadar, bölünmüş dozlar halinde dozaj bireye göre belirlenerek uygulanır.

Çocuklar (6 yaş ve üzerindeki):

Dozaj bireye göre belirlenmelidir. Bunun için, günde kg başına 30 – 50 mg mesalazin ile başlayan bireysel dozaj bölünmüş dozlar halinde tavsiye edilir. Maksimum doz: Günde kg başına 75 mg bölünmüş dozlar halindedir. Toplam doz günde 4 g'ı aşmamalıdır (önerilen erişkin doz).

Devam tedavisinde  
Erişkinler:

Günde 4 g'a kadar, bölünmüş dozlar halinde dozaj bireye göre belirlenerek uygulanır.

Çocuklar (6 yaş ve üzerindeki):

Dozaj bireye göre belirlenmelidir. Bunun için, günde kg başına 15 – 30 mg mesalazin ile başlayan bireysel dozaj bölünmüş dozlar halinde tavsiye edilir. Toplam doz günde 4 g'ı aşmamalıdır (önerilen erişkin doz).

Genel olarak erişkin dozunun yarısı 40 kg ağırlığına kadar olan çocuklara ve normal erişkin dozu da 40 kg üzerindeki çocuklara verilebilir.

**Uygulama şekli:**

Uzatılmış salımlı granüller çiğnenmemelidir. Saşe içindeki toz dil üstüne boşaltılıp bir miktar su veya meyva suyuyla yutulmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** PENTASA ağır karaciğer ya da böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:** Veri yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:** 6 - 18 yaş arasındaki çocuklar için sınırlı veri bulunmaktadır.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Ürünün içinde bulunan mesalazin veya herhangi bir yardımcı maddesine veya salisilatlarla karşı hassasiyet olan hastalarda, ağır karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olanlarda kontrendikedir.

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

Sulfasalazine karşı alerji veya hassasiyet gösteren çoğu hastada benzer reaksiyonlar olmaksızın PENTASA kullanılabilir. Ancak, sulfasalazine karşı alerjisi olduğu bilinen hastalarda tedavi uygulanırken dikkat edilmelidir (salisilatlarla karşı alerji riski). Akut semptomların intoleransı örneğin karın bölgesinde kramplar, akut karın ağrısı, ateş, ciddi baş ağrısı ve döküntü durumunda tedavi hemen kesilmelidir.

Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. ALT veya AST gibi karaciğer fonksiyon parametreleri tedavi öncesinde ve tedavi sırasında hekim tarafından değerlendirilmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı tavsiye edilmez. Böbrek fonksiyonları (örneğin serum kreatinin), özellikle tedavinin başlangıcında rutin olarak kontrol edilmelidir. İdrar durumunun tedavi öncesinde ve tedavi sırasında idrar ölçüm çubuğu ile hekim tarafından belirlenmesi önerilmektedir. Tedavi sırasında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda, mesalazine bağlı nefrotoksisiteden kuşulanılmalıdır. NSAID'ler ve azatioprin gibi bilinen diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanılması renal reaksiyonların riskini arttırabilir ve buna bağlı olarak renal fonksiyonun izlenme sıklığı artırılmalıdır.

Özellikle astım gibi akciğer hastalığı olan hastalar tedavinin seyri esnasında dikkatlice takip edilmelidir.

Mesalazinin neden olduğu kardiyak aşırı duyarlılık reaksiyonları (miyo- ve perikardit) nadiren bildirilmiştir. Mesalazin ile çok nadir ciddi kan diskrazileri bildirilmiştir. Kan sayımındaki farklılıkları gözlemek için kan testi tedavi öncesinde ve tedavi sırasında önerilmektedir. Bölüm 4.5'te belirtildiği gibi, azatioprin veya 6-merkaptopurin alan hastalarda eşlik eden mesalazin kullanımı kan diskrazisi riskini arttırabilir. Bu tip yan etkiler görülürse veya şüphe edilirse tedavi durdurulmalıdır.

Tedavi başlangıcından 14 gün sonra takip amaçlı testlerin ve 4'er hafta ara ile de devamındaki 2 veya 3 testin yaptırılması önerilmektedir. Eğer bulgular normal ise takip testleri 3 ayda bir ancak başka semptomlar ortaya çıkarsa testler hemen yaptırılmalıdır.

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

PENTASA ile azatioprin veya 6-merkaptopurinin veya tiyoguanin birlikte tedavisi birçok çalışmada miyelosüpresyon etkisinin sıklığını arttırmakta ve etkileşim olduğu görülmektedir. Bununla birlikte mekanizmanın ardındaki etkileşim tam olarak belirli değildir. Akyuvar sayımının düzenli takip edilmesi önerilmektedir ve tiopurinlerin dozaj rejimi buna göre ayarlanmalıdır.

Mesalazinin varfarinin antikoagulan etkisini düşürdüğü konusunda çok az kanıt bulunmaktadır.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B.

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

Lütfen aşağıdaki 'Gebelik dönemi' bölümüne bakınız.

### Gebelik dönemi

PENTASA, gebelik sırasında dikkatli kullanılmalıdır ve doktorun görüşüne bağlı olarak, muhtemel faydaları muhtemel zararlarını aştığında kullanılmalıdır.

Mesalazinin plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir ve göbekağındaki kordon plazma konsantrasyonu maternal plazma konsantrasyonundan daha azdır. Metabolit asetil-mesalazin, kordon ve maternal plazmada benzer konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Birçok çalışmada teratojenik etki rapor edilmemiştir ve insanlarda kullanımına ilişkin önemli bir risk bulunmamaktadır. Oral mesalazin ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, hamilelikte, embriyo/fötal oluşumu, doğum veya doğum sonrası gelişimde doğrudan veya dolaylı olarak bir etki gözlemlenmemektedir. PENTASA ile tedavi edilen annelerin yenidoğanlarında kan hastalıkları (pansitopeni, lökopeni, trombositopeni, anemi) bildirilmiştir.

Tek bir vakada gebelik esnasında uzun süre yüksek doz mesalazin kullanımından (oral olarak 2-4 g) sonra yenidoğanda böbrek yetmezliği rapor edilmiştir.

### Laktasyon dönemi

PENTASA, laktasyon sırasında dikkatli kullanılmalıdır ve doktorun görüşüne bağlı olarak, muhtemel faydaları muhtemel zararlarını aştığında kullanılmalıdır. Mesalazin anne sütüne geçer. Mesalazinin sütteki konsantrasyonu anne kanındakinden düşüktür. Ancak, asetil-mesalazin metabolitinin konsantrasyonu aynı ya da fazla olabilir. Bebeklerini emziren kadınlarda oral mesalazin kullanımı üzerindeki deneyim kısıtlıdır. PENTASA ile laktasyon sırasında kontrollü çalışmalar yürütülmemiştir. Yenidoğanda diyare gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer bebekte diyare devam ederse, anne sütü kesilmelidir.

### Üreme yeteneği/Fertilite

Veri yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde mesalazinin erkek veya dişi cinste fertilite üzerine etki etmediği gözlemlenmektedir.

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PENTASA, araç ve makine kullanımını etkilemez.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda en fazla görülen istenmeyen etkiler diyare, bulantı, karın ağrısı, baş ağrısı, kusma ve döküntü olmuştur. Aşırı duyarlılık reaksiyonları ve ilaca bağlı ateş zaman zaman görülebilir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

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).

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Eozinofili (alerjik reaksiyonlara ilişkin olarak), kan sayımında değişiklik (anemi, aplastik anemi, lökopeni (granülositopeni ve nötropeni dahil)), trombositopeni, agranülositozis, pansitopeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Pankolit

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Seyrek: Baş dönmesi

Çok seyrek: Periferik nöropati, adolesanlarda iyi huylu intrakraniyal hipertansiyon

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Miyo\*- ve perikardit\*

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

Çok seyrek: Alerjik ve fibrotik akciğer reaksiyonları (dispne, öksürük, bronkospazm, alerjik alveolit, pulmoner eozinofili, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner infiltrasyon, pnömoni dahil)

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, karın ağrısı, bulantı, kusma

Seyrek: Amilaz artışı (kan ve/veya idrar), akut pankreatit\*, şişkinlik (midede çok fazla gaz birikmesi)

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Çok seyrek: Karaciğer enzimleri, kolestaz parametreleri ve bilirubin artışı, hepatotoksisite (hepatit\*, kolestatik hepatit, siroz, karaciğer yetmezliği dahil)

### **Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Yaygın: Döküntü (ürtiker, eritematöz döküntü dahil)

Çok seyrek: Geçici saç dökülmesi, Quincke ödemi

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağdokusu ve kemik hastalıkları**

Çok seyrek: Miyalji, artralji, lupus eritematosus benzeri reaksiyonları

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

Çok seyrek: Renal fonksiyon bozukluğu (akut ve kronik interstisyel nefrit\*, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği dahil), idrar renginde değişiklik

### **Üreme sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Oligospermi (geri dönüşlü)

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

Bilinmiyor: Ateş

(\*) Mesalazine bağlı miyo-ve perikardit, pankreatit, nefrit ve hepatit oluşum mekanizması bilinmemektedir. Ancak bu reaksiyonların alerjik olabileceği düşünülmektedir.

Yukarıda belirtilen bozuklukların bazıları enflamatuvar barsak hastalıklarının bizzat kendi süreçlerinde de görülebilmektedir.

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Hayvanlarda deneyim: Domuzlarda 5 g/kg'a kadar tek oral mesalazin dozları ya da sıçanlarda 920 mg/kg tek intravenöz mesalazin dozları letal olmamıştır.

İnsanlarda deneyim: PENTASA'nın doz aşımı ile böbrek veya akciğer toksisitesi göstermeyen sınırlı klinik çalışma mevcuttur. Spesifik bir antidot bulunmamaktadır ve tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Bir ayda günlük 8 g doz alan hastaların herhangi bir advers etki içermeyen raporları bulunmaktadır.

İnsanlarda doz aşımı tedavisi: Hastanede semptomatik tedavi uygulanır. Böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: İntestinal antiinflamatuvar ajanlar

ATC kodu: A07 EC02

Mesalazin uzun zamandır ülseratif kolit ve Crohn hastalığının tedavisinde kullanılan sülfasalazinin aktif birimidir.

Klinik çalışmalar, oral ve rektal her iki uygulama yoluyla alınan mesalazinin barsak enflamatuvar dokusu üzerine terapötik etkisinin sistemik değil lokal olduğunu göstermektedir.

Tüm enflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerin enflamasyonlu barsak dokusunda lökosit göçünde artış, anormal sitokin üretimi, araziidonik asit metabolitleri (özellikle lökotrien B4 olmak üzere) üretimi ve serbest radikal oluşumunda artış görülmektedir. Mesalazinin, lökosit kemotaksisini inhibe eden, sitokin ve lökotrien üretimini azaltan ve serbest radikalleri uzaklaştıran hem in-vitro hem de in-vivo farmakolojik etkileri vardır. Yukarıda bahsedilen mekanizmaların hangisinin mesalazinin klinik etkisini göstermede esas rolü oynadığı henüz bilinmemektedir.

Ülseratif kolit hastalarında kolorektal kanser (KRK) gelişim riski özellikle yaygın hastalığı olanlarda, 8 yıldan fazla hastalık seyri olanlarda, birinci dereceden aile hikayesinde KRK olanlarda veya primer sklerozan kolanjitin eşlik ettiği hastalarda artmaktadır. Kolit bağlantılı KRK riskinin, ülseratif kolit başlangıcından sonra 10. yılda %2, 20. yılda %8 ve 30. yılda %18 olacağı tahmin edilmektedir.

334 KRK ve 140 displazi vakasını içeren toplam 1932 ülseratif kolit hastasının bulunduğu 9 gözlemsel çalışmanın (3 kohort ve 6 vaka kontrol çalışması) bir metaanalizinde, KRK'de ve

ilaveten KRK ile displazinin kombine değerlendirildiği analizlerde, mesalazin ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık olarak riskin %50 azaldığı gösterilmektedir.

>1.2 g/gün mesalazinin kemopreventif etkisi gösteren günlük doz kayıtlarının tutulduğu çalışmaları içeren metaanaliz, KRK riskindeki azalmanın doza bağımlı olduğunu ileri sürmektedir. Ayrıca, kemopreventif etkinin ömürboyu alınan mesalazin dozu ile de bağlantılı olduğu da ortaya konmuştur. Buna ek olarak, mesalazin idame tedavisine uyuncun KRK riskini azalttığı görülmektedir.

Deneysel modeller ve hasta biyopsilerinde mesalazinin gözlemlenen etkisi, kolit bağlantılı KRK'nin gelişiminde yer alan enflamasyon bağımlı ve enflamasyon bağımlı olmayan sinyal iletim yollarının baskılanması sayesinde, kolorektal kanser gelişiminin önlenmesinde mesalazinin rolünü desteklemektedir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Mesalazinin etkisi bağırsağın hasta mukoza bölümü ile doğrudan temasına bağlıdır.

#### Emilim:

PENTASA uzatılmış salımlı granül, etilselüloz kaplı mesalazin mikrogranülleri içermektedir.

Oral uygulamadan sonra mesalazin mikrogranülleri barsağın herhangi bir pH'sında devamlı olarak duodenumdan rektuma doğru açılmaya başlar.

Oral uygulamadan bir saat sonra besin alımına bağlı olmaksızın mikrogranüller duodenuma varır. Sağlıklı insanda ince barsak geçiş zamanı ortalama 3 – 4 saattir.

Sağlıklı insanlarda yapılan idrar toplama çalışmalardan elde edilen bilgilere göre oral dozun % 30 – 50'si absorbe olmaktadır. Bunun büyük bir kısmı ince barsaktan gerçekleşir. Uygulamadan 15 dakika sonra mesalazin plazmaya geçer ve 1 – 4 saat sonra plazmada maksimum seviyeye ulaşır. Plazma konsantrasyonu yavaş yavaş düşer ve 12 saat sonunda tespit edilemeyen seviyede olur. Asetil-mesalazin konsantrasyon eğrisi de aynı yolu takip eder fakat konsantrasyonu genellikle yüksek ve atılımı yavaştır. Oral yoldan 500 mg x 3 ve 2 g x 3 doz alındığında asetil-mesalazin ve mesalazinin metabolik oranı 3.5 – 1.3'tür. Bu durum doyunlukla değişebilen doza bağımlı bir asetilasyon gerçekleştiğini göstermektedir.

Günlük 1.5 g, 4 g, 6 g'lık dozlar sonucu mesalazinin kararlı durum plazma konsantrasyonları sırasıyla 2 µmol/L, 8 µmol/L ve 12 µmol/L olarak bildirilmiştir. Asetil-mesalazin için ise bu değerler 6 µmol/L, 13 µmol/L, ve 16 µmol/L'dir.

Oral olarak alınan mesalazinin geçişi ve serbest kalması besin alımına bağlı değilken, sistemik absorpsiyonu besin alımıyla azalır.

#### Dağılım:

Mesalazin ve asetil-mesalazin kan-beyin bariyerini geçmez. Mesalazinin proteinlere bağlanma kapasitesi %50, asetil-mesalazininki ise %80'dir.

#### Biyotransformasyon:

Mesalazin, hem pre-sistemik olarak barsak mukozasında hem de sistemik olarak karaciğerde N-asetil-mesalazine (asetil-mesalazin) metabolize olur. Bir miktar asetilasyon, kolon bakterileri

tarafından da gerçekleştirilmektedir. Bu asetilasyon işlemi hastanın asetilatör fenotipine bağlı değildir.

Asetil-mesalazinin klinik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir. Fakat bu onaylanmamıştır.

Eliminasyon:

Saf mesalazinin plazmada yarılanma ömrü 40 dakika, asetil-mesalazinin ise yaklaşık 70 dakikadır. Mesalazin, gastro-intestinal kanal boyunca Pentasa'dan devamlı serbest kaldığı için oral uygulamadan sonraki yarılanma ömrünü hesaplamak mümkün değildir. Ancak, oral uygulamayı takiben 5 günlük tedavi sonunda kararlı durum plazma düzeylerine ulaşılır.

Mesalazin ve asetil-mesalazin, idrar ve feçes ile atılmaktadır. İdrarla, esas olarak asetil-mesalazin atılmaktadır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Yaş:

Geçerli değildir.

Cinsiyet:

Geçerli değildir.

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, yetmezlik sonucunda ortaya çıkan eliminasyon oranında azalma ve sistemik mesalazin konsantrasyonunda artma, nefrotoksik advers reaksiyon riskinde yükselmeye yol açabilir.

Diğer:

Oral uygulamadan sonra mesalazinin intestinal mukozaya geçişi, aktif enflamatuvar barsak hastalığında görülen diyare ve barsak asiditesinde artış gibi fizyopatolojik değişikliklerden sadece küçük bir oranda etkilenir. İntestinal transit zamanının hızlandığı hastalarda, sistemik emilimde günlük dozun %20 – 25'i oranında bir azalma gözlenmiştir. Benzer şekilde, fekal atımda da buna karşılık gelen bir artış görülmüştür.

**5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Test edilen her tür hayvanda belirli nefrotoksisite ve olası gastrointestinal toksisite gösterilmiştir. Nefrotoksisite insanlardaki terapötik dozların 5-10 katı yükseklikteki dozlarda belirgindir.

Hayvanlar üzerine yapılan deneylerde gastrointestinal kanal, karaciğer veya hemopoetik sistem ile ilişkili herhangi anlamlı bir toksisite görülmemiştir.

İn vitro test sistemleri ve in vivo çalışmalarda herhangi bir mutajenik veya klastojenik etki bulunmamıştır. Fare ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda bu maddenin, tümör oluşumunda herhangi bir etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır.



Oral mesalazin üzerindeki hayvansal deneyler, fertilité, gebelik, embriyo-fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim bakımından direk veya dolaylı olarak zararlı bir etki göstermemektedir.

Hastalarda reçetelendirilen dozlarda kullanılan mesalazinin çevre için risk taşımadığı görülmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Etilselüloz  
Povidon

### **6.2 Geçimsizlikler**

PENTASA ve diğer ilaçlar arasında herhangi bir etkileşme bildirilmemiştir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay.  
Şaşenin ilk açılmasından sonra granüller hemen kullanılmalıdır.

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak ve ambalajında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

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

Granüller sıkı kapatılmış polyester/alüminyum/LD polietilen şaşelere doldurulur ve kullanma talimatı ile beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

PENTASA 50 şaşelik ambalajda sunulmaktadır.  
Tüm paket büyüklükleri satılmayabilir.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ferring İlaç San.ve Tic. Ltd. Şti.  
Büyükdere Cad. Nurol Plaza No.255 Kat 13

Maslak 34398 İstanbul

Tel: (0212) 335 62 00

Faks: (0212) 285 42 74

e-posta: TR0-info@ferring.com

**8. RUHSAT NUMARASI**

2014/259

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

İlk ruhsat tarihi: 31/03/2014

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**