KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİSİNON 20 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Nitisinon 20 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül
Opak beyaz gövde/opak beyaz kapak No:3 sert jelatin (sığır kaynaklı) kapsüller içinde beyaz tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tip 1 herediter tirozinemi (HT-1) tanısı doğrulanmış, yetişkin ve pediyatrik (herhangi bir yaş aralığında) hastaların, tirozin ve fenilalanin diyet kısıtlamasıyla birlikte olmak üzere, tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Nitisinon tedavisi, HT-1 hastalarının tedavisinde uzman bir hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hastalığın tedavisine, genel sağkalımı artırmak ve karaciğer yetmezliği, karaciğer kanseri ve böbrek hastalığı gibi komplikasyonları önlemek için mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Nitisinon tedavisine ek olarak, fenilalanin ve tirozince kısıtlı diyet gerekmektedir ve plazma amino asit değerleri izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Çocuklarda ve yetişkinlerde tavsiye edilen başlangıç dozu oral yoldan 1 mg/kg/gün'dür. Nitisinon dozu bireysel olarak ayarlanmalıdır. Dozun günde bir kez uygulanması önerilir. Bununla birlikte, vücut ağırlığı <20 kg olan hastalardaki sınırlı veriden ötürü, bu hasta popülasyonunda toplam günlük dozun ikiye bölünerek verilmesi önerilir.

Doz ayarlaması
Düzenli izleme sırasında, idrarda süksinil aseton, karaciğer fonksiyon test değerleri ve alfa-fetoprotein düzeyleri takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Nitisinon tedavisi başladıktan bir ay sonra idrarda hala süksinil aseton tespit ediliyorsa, nitisinon dozu 1,5 mg/kg/gün'e yükseltilmelidir. Tüm biyokimyasal parametrelerin değerlendirmesi göz önünde

bulundurulduğunda, 2 mg/kg/gün'lük doz gerekli olabilir. Bu doz, tüm hastalar için maksimum doz olarak kabul edilmelidir. Biyokimyasal yanıt tatmin edici ise, doz sadece vücut ağırlığı artışına göre ayarlanmalıdır.

Bununla birlikte, yukarıdaki testlere ek olarak, tedavinin başlangıcı sırasında, günde iki dozdan günde bir doza geçiş yapılmalı veya bir kötüleşme varsa, mevcut tüm biyokimyasal parametreler (plazma süksinil aseton, idrar 5-aminolevulinate (ALA) ve eritrosit porfobilinojen (PBG)-sentaz aktivitesi) daha yakından takip edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Yaşlılar veya böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar için özel doz önerileri yoktur.

Pediatrik popülasyon:
Mg / kg vücut ağırlığında doz önerisi, çocuklarda ve yetişkinlerde aynıdır.
Bununla birlikte, vücut ağırlığı <20 kg olan hastalarda sınırlı verilere bağlı olarak, bu hasta popülasyonunda toplam günlük dozun ikiye bölünerek uygulanması önerilir.

Uygulama şekli:
TİSİNON oral yoldan alınır.
Kapsülü yutma güçlüğü olan kişilerde ilaç alımından hemen önce kapsül açılmalı, kapsül içeriği az bir miktar su veya yiyecek ile karıştırılmalıdır.

TİSİNON kapsülleri yutmakta zorluk çeken hastalar için 4 mg/ml oral süspansiyon formu da mevcuttur.

Nitisinon tedavisi gıdalarla başlatılıyorsa, bu durum rutin bir şekilde sürdürülmelidir, bkz. Bölüm 4.5.

4.3. Kontrendikasyonlar

TİSİNON'un etkin maddesine veya içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.
Nitisinon alan anneler emzirmemelidir (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Plazma tirozin düzeylerinin izlenmesi
Nitisinon tedavisine başlanmadan önce ve sonra yılda en az bir kez düzenli olarak gözlerin Slit-lamp incelemesinin (Biyomikroskopik inceleme) yapılması önerilir. Nitisinon tedavisi sırasında görme bozuklukları gelişen bir hasta gecikmeden bir göz doktoru tarafından muayene edilmelidir. Bu hastanın diyetini uygulayıp uygulamadığı belirlenmeli ve plazma tirozin konsantrasyonu ölçülmelidir. Plazma tirozin seviyesinin 500 mikromol/l üzerinde olması durumunda daha kısıtlı tirozin ve fenilalanin diyeti uygulanmalıdır. Metabolik bozukluk hastanın klinik durumunun bozulmasına neden olabileceğinden dolayı, nitisinon alımı azaltılarak veya kesilerek plazma tirozin konsantrasyonunun düşürülmesi tavsiye edilmez.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

Karaciğer fonksiyonları, karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer görüntüleme ile düzenli olarak izlenmelidir. Ayrıca, serum alfa-fetoprotein konsantrasyonunun izlenmesi de önerilir. Serum alfa-fetoprotein konsantrasyonu artışı yetersiz tedavinin bir işareti olabilir. Alfa-fetoprotein artışı veya karaciğerde nodül bulguları olan hastalar, her zaman karaciğer kanseri açısından değerlendirilmelidir.

Trombosit ve beyaz kan hücresi düzeylerinin izlenmesi
Klinik değerlendirme sırasında birkaç vakada reversibl trombositopeni ve lökopeni gözlendiğinden dolayı, trombosit ve beyaz hücre sayısının düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilir.

Kontroller her 6 ayda bir yapılmalıdır; istemeyen etki görülmesi durumunda kontrollerin daha kısa aralıklarla yapılması tavsiye edilir.

Diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması
Nitisinon, orta derecede bir CYP2C9 inhibitörüdür. Nitisinon tedavisi bu nedenle, öncelikle CYP2C9 yoluyla metabolize edilen birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir. Varfarin ve fenitoin gibi CYP2C9 yoluyla metabolize edilen dar terapötik pencereye sahip tıbbi ürünlerle birlikte nitisinon kullanan hastalar dikkatle izlenmelidir. Birlikte verilen bu tıbbi ürünlerin doz ayarlaması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nitisinon, CYP3A4 tarafından *in vitro* olarak metabolize edilir ve bu nedenle nitisinon CYP3A4 enzim inhibitörleri ya indükleyicileri ile eş zamanlı alındığında doz ayarlaması gerekli olabilir.

Kararlı durumda 80 mg nitisinon ile yapılan bir klinik etkileşim çalışmasından elde edilen verilere dayanarak, nitisinon orta derecede bir CYP2C9 inhibitörüdür (tolbütamid EAA değerinde 2,3 kat artış), bu nedenle nitisinon tedavisi, birlikte uygulanan öncelikle CYP2C9 aracılığıyla metabolize edilen tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Nitisinon, zayıf bir CYP2E1 indükleyicisi (klorzoksazon EAA değerinde % 30 azalma) ve zayıf bir OAT1 ve OAT3 inhibitörüdür (furosemidin EAA değerinde 1,7 kat artış) iken nitisinon CYP2D6'yı inhibe etmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Gıdalar ile resmi etkileşim çalışmaları yapılmamıştır, ancak etkinlik ve güvenlilik verileri oluşturulurken nitisinon yemekler ile birlikte uygulanmıştır. Bu nedenle, nitisinon yemekler ile birlikte alınmaya başlanmış ise, bu şekilde devam edilmesi tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Nitisinonun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ve doğum kontrol

yöntemlerine etkisine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi
Nitisinonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
TİSİNON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Nitisinonun insanlarda anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları anne sütündeki nitisinona maruziyete bağlı olarak postnatal istenmeyen etkiler ortaya koymuştur. Emzirme dönemindeki bebekler için risk göz ardı edilemediğinden dolayı, TİSİNON kullanan anneler emzirmemelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Nitisinonun üreme yeteneği üzerindeki etkileri konusunda veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nitisinon, araç sürme ve makine kullanma becerisi üzerinde hafif bir etkiye sahiptir. Gözleri ilgilendiren advers reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.8) görmeyi etkileyebilir. Görme etkilenirse hasta, durum düzelene kadar araç ve/veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Nitisinon etki mekanizmasına göre, nitisinon ile tedavi edilen tüm hastalarda tirozin düzeylerini arttırır. Bu nedenle, konjonktivit, kornea opaklığı, keratit, fotofobi ve göz ağrısı gibi yüksek tirozin seviyelerine bağlı gözle ilgili advers reaksiyonlar yaygın bir durumdur. Diğer yaygın advers reaksiyonlar trombositopeni, lökopeni ve granülositopeni dir. Eksfoliyatif dermatit nadiren ortaya çıkabilir.

Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti
En azından tedavi ile ilişkili olabileceği düşünülen istenmeyen etkiler, MedDRA sistem-organ sınıfına ve mutlak sıklık değerine göre aşağıda listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubu içinde belirtilen advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sıralanmıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Trombositopeni, lökopeni, granülositopeni
Yaygın olmayan: Lökositoz

Göz hastalıkları
Yaygın: Konjonktivit, korneal opasite, keratit, fotofobi, gözlerde ağrı
Yaygın olmayan: Blefarit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Eksfolyatif dermatit, eritematöz döküntü, kaşıntı

Araştırmalar
Çok yaygın: Yüksek tirozin seviyeleri

Seçilen advers reaksiyonların tanımı
Nitisinon tedavisi artmış tirozin düzeyi ile ilişkilidir. Yüksek seviyedeki tirozinin korneal opasite ve hiperkeratoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Diyetteki tirozin ve fenilalanin kısıtlaması bu tür tirozinemi ile ilişkili toksisiteyi sınırlandırmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Klinik çalışmalarda gözlenen, granülositopeni sadece nadiren şiddetlidir ($<0,5x10^9/L$) ve enfeksiyonlarla ilişkili değildi. MedDRA sistem organ sınıfı "Kan ve lenfatik sistem hastalıkları" ile ilgili advers reaksiyonlar devam eden nitisinon tedavisi sırasında gerilemiştir.

Pediyatrik hastalar
Kalıtsal tirozinemi tip 1 (HT-1) tanısı konduktan hemen sonra nitisinon tedavisi başlatıldığı için güvenlik profili temel olarak pediyatrik popülasyona dayanmaktadır. Klinik çalışma ve pazarlama sonrası verilere göre, emniyet profilinin pediyatrik popülasyonun farklı alt gruplarında farklı olduğu ya da yetişkin hastalardaki güvenlik profilinden farklı olduğu gösterilememiştir.

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; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nitisinonun, tirozinden ve fenilalaninden kısıtlı olmayan normal diyet alan kişiler tarafından yanlışlıkla içilmesi tirozin seviyesinde artış ile sonuçlanır. Artmış tirozin düzeyleri göz, deri ve sinir sistemi toksisitesi ile ilişkilidir. Diyetteki tirozin ve fenilalanin kısıtlaması bu tür tirozinemi ile ilişkili toksisiteyi sınırlandıracaktır. Doz aşımının spesifik tedavisi ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri, çeşitli sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri
ATC kodu: A16AX04

Etki mekanizması
Tip 1 herediter tirozinemi (HT-1)'deki biyokimyasal defekt tirozin katabolik yolağının son enzimi olan fumarilasetoasetat hidrolazın eksikliğidir. Nitisinon, tirozin katabolik yolağında fumarilasetoasetat hidrolazdan önce gelen enzim olan 4-hidroksifenil piruvat dioksijenazın kompetitif inhibitörüdür. Nitisinon HT-1 hastalarında tirozinin normal katabolizmasını inhibe ederek toksik ara ürünler olan maleilasetoasetat ve fumarilasetoasetat birikimini önler. HT-1 hastalarında, bu ara ürünler toksik metabolitler olan süksinil aseton ve süksinil asetoasetata

dönüştürülür. Süksinil aseton, 5- aminolevulinat (ALA) birikimine yol açan porfirin sentez yolağını inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler
Nitisinon tedavisi, normal eritrosit porfobilinojen (PBG)-sentaz aktivitesi ve idrarda bulunan 5-aminolevulinate (ALA) ile porfirin metabolizmasının normalize olmasına, süksinil asetonun idrardan atılımını azalmasına, plazma tirozin konsantrasyonunun artmasına ve fenolik asitlerin idrardan atılımının artmasına neden olur. Bir klinik çalışmadan elde edilen veriler tedavinin ilk haftasında hastaların %90'ından fazlasının idrarındaki süksinil asetonun normalize olduğunu gösterir. Nitisinon dozu uygun bir şekilde ayarlandığı zaman idrarda ya da plazmada süksinil aseton saptanmamalıdır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:
Klinik çalışma açık etiketli ve kontrolsüzdü. Çalışmada doz sıklığı günde iki kez idi. Nitisinon ile 2, 4 ve 6 yıllık tedaviden sonra sağkalım olasılıkları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

NTBC çalışması (N=250)			
Tedaviye başlama yaşı	2 yıl	4 yıl	6 yıl
≤ 2 aylık	%93	%93	%93
≤ 6 aylık	%93	%93	%93
> 6 aylık	%96	%95	%95
Tümü	%94	%94	%94

Tarihsel kontrollü olarak yapılmış bir çalışmadan elde edilen verilere göre (van Spronsen ve ark., 1994) sağkalım olasılığı aşağıda gösterilmiştir.

Semptomların başlama yaşı	1 yıl	2 yıl
< 2 ay	%38	%29
> 2-6 ay	%74	%74
> 6 ay	%96	%96

Tarih kayıtlı verilerde tek başına diyet kısıtlaması ile karşılaştırıldığında, nitisinon ile tedavide, hepatoselüler karsinom gelişimi riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Tedaviye erken başlanması hepatoselüler karsinom gelişimi riskini daha fazla düşürür.

Aşağıdaki tabloda, tedaviye başlama yaşı 24 aydan daha büyük hastalar ile 24 ay ve daha küçük hastalar için nitisinon tedavisi sırasında HCC'nin görülmemesi olasılığı 2 yıl, 4 yıl ve 6 yıl için gösterilmektedir;

NTBC çalışması (N=250)							
	Hasta sayısı				HCC olmama olasılığı (% 95 güven aralığı)		
	başlangıç	2 yıl	4 yıl	6 yıl	2 yıl	4 yıl	6 yıl
Tüm hastalar	250	155	86	15	%98 (95; 100)	%94 (90; 98)	%91 (81; 100)
Başlangıç yaşı ≤ 24 ay	193	114	61	8	%99 (98; 100)	%99 (97; 100)	%99 (94; 100)

Başlangıç yaşı > 24 ay	57	41	25	8	%92 (84; 100)	%82 (70; 95)	%75 (56; 95)

HT-1'li hastalarda yapılan uluslararası bir araştırmada tek başına diyet kısıtlaması, 2 yaş ve üzeri tüm hastaların % 18'inde HCC teşhis edildiği saptanmıştır.

HT-1'li 19 hastada günde bir kez dozlamanın etkinliği ve güvenliğini, günde iki kez uygulanan doz ile karşılaştırıldığı çalışmada PK değerlendirilmiştir. AE'lerde yada diğer güvenlik değerlendirmelerinde günde bir veya iki kez dozlama arasında klinik olarak önemli farklılıklar yoktu. Hiçbir hastada günde bir kez uygulanan tedavi periyodunun sonunda süksinilaseton (SA) düzeyleri saptanamamıştır. Çalışma, günde bir kez uygulamanın her yaştaki hastada güvenli ve etkili olduğunu gösteriyor. Veriler vücut ağırlığı <20 kg olan hastalarla sınırlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Nitisinon ile resmi emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon çalışmaları yapılmamıştır. 10 sağlıklı erkek gönüllüye tek doz nitisinon kapsül (1 mg/kg) verilmesinden sonra nitisinonun terminal yarı ömrü (medyan) plazmada 54 saat (39 - 86 saat aralığında) olarak bulunmuştur. 207 HT-1 hastasının bulunduğu grup üzerinde popülasyon farmakokinetik analizi yürütülmüştür. Klerens ve yarılanma ömrü sırasıyla 0,0956 l/kg/gün ve 52,1 saat olarak belirlenmiştir.

İnsan karaciğer mikrozomları ve cDNA-eksprese P450 enzimleri kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalar CYP 3A4-aracılı metabolizmanın sınırlı olduğunu göstermiştir.

Kararlı durumda 80 mg nitisinon ile yapılan bir klinik etkileşim çalışmasından elde edilen verilere dayanarak, nitisinon, CYP2C9 substratı tolbutamid'in EAA∞ değerinde 2,3 kat artışa neden olmuştur, bu CYP2C9 un orta derecede inhibisyonunun göstergesidir. Nitisinon, klorzoksazon EAA∞ değerinde ise yaklaşık %30'luk bir düşüşe neden olmuştur, bu zayıf bir CYP2E1 indüksiyonunun göstergesidir. Nitisinon, CYP2D6'yı inhibe etmediğinden, metoprolol EAA∞ değeri, nitisinon uygulanmasından etkilenmez. Furosemid EAA∞ değerindeki 1,7 kat artış OAT1 / OAT3'ün zayıf bir inhibisyonunu gösterir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
İn vitro çalışmalara dayanarak, nitisinonun CYP1A2, 2C19 veya 3A4 aracılı metabolizmayı inhibe etmesi veya CYP1A2, 2B6 veya 3A4/5'i indüklemesi beklenmemektedir. Nitisinonun P-gp, BCRP veya OCT2 aracılı transportu inhibe etmesi beklenmez. Klinik ortamda ulaşılan nitisinon plazma konsantrasyonunun OATP1B1, OATP1B3 aracılı transportu inhibe etmesi beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Nitisinon klinik doz seviyelerinde fare ve tavşanlarda embriyo-fötal toksisite göstermiştir. Tavşanlarda, insanlar için önerilen maksimum dozun (2 mg/kg/gün) yaklaşık 2,5 katından daha yüksek bir doz seviyesinde malformasyonların (umbilikal herni ve gastroşizis) doza bağlı artışı indüklenmiştir.

Fareler üzerinde yapılan bir pre ve postnatal gelişimsel çalışmada, sütten kesilme dönemi boyunca yavrunun hayatta kalma süresi üzerine 5 mg/kg/gün'lük dozla başlayan etkisi ile birlikte, insanlar için önerilen maksimum dozun 125 ve 25 katı dozlarda yavrunun sırasıyla hayatta kalma ve büyüme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.

Sıçanlarda, süt ile nitisinona maruziyet ortalama yavru ağırlığının azalması ve kornea lezyonları ile sonuçlanmıştır.

In vitro çalışmalarda mutajenik aktivite gözlenmemiştir. Ancak zayıf klastojenik aktivite gözlenmiştir. *In vivo* çalışmalarda genotoksisite (fare mikronükleus testi ve fare karaciğerinde programlanmamış DNA sentez testi) kanıtı bulunmamıştır. Transgenik farelerde (TgrasH2) 26 haftalık karsinojenite çalışmasında Nitisinon kanserojen potansiyel göstermedi.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize nişasta
Opak beyaz gövde/opak beyaz kapak No:3 sert jelatin kapsüller içinde beyaz toz. (titanyum dioksit, jelatin (sığır kaynaklı))

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C aralığında buzdolabında saklanmalıdır.

Raf ömrü süresi dâhilinde, ürün kullanılacağı zaman buzdolabından çıkartılır ve 3 aylık süre içerisinde tüketilmek üzere 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır. Ürünü kullanan kişi 3 aylık sürenin başlangıç tarihini kutu üzerine not etmeli ve 3 aylık sürenin sonunda ürünü kullanmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

60 kapsül içeren çocuk kilitli beyaz PP kapaklı, beyaz HDPE şişe

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI
2019/407

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.08.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-