

Doxo –Teva® 50 mg İ.V.

Enjektabl Liyofilize Toz İçeren Flakon

FORMÜL

Her flakon; Doksorubisin HCl (50 mg), laktoz monohidrat (250 mg) ihtiva eder.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Farmakodinamik özellikler

Doksorubisin, *Streptomyces peucetius* türlerinden *caesius* tarafından üretilen sitotoksik antrasiklin grubundan antibiyotik bir ilaçtır. Doksorubisin, anti-infektif özelliklere sahip olmasına rağmen, sitotoksitesi anti-infektif ajan olarak kullanılmasını engellemektedir.

Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, doksorubisinin, DNA'ya bağlanarak çift sarmalın bağlanma noktalarından açılmasına neden olduğu görülmektedir. Ayrıca doksorubisin topoizomeraz II ile etkileşime girerek enzimi inhibe eder ve DNA'nın tamir etme mekanizmasını engeller. DNA'ya bağlanma ve topoizomeraz II inhibisyonu, DNA ve RNA sentezini inhibe ederek, DNA'nın parçalanmasına neden olur. Doksorubisin ayrıca demir ile güçlü bir şekilde şelat oluşturup DNA'ya ve hücre membranlarına bağlanabilir ve DNA'yı ve hücre membranlarını kolayca parçalayabilen serbest radikaller üretebilir.

Farmakokinetik özellikler

Absorbsiyon: Doksorubisin hidroklorür gastrointestinal yoldan absorbe edilmez ve sadece parenteral yolla uygulanır. Dokuları aşırı tahriş ettiğinden dolayı intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Dağılım: Doksorubisin, plazma ve dokulara yaygın olarak dağılır. İntravenöz uygulamanın hemen ardından hücreler tarafından absorbe edilip, hücre birimlerine özellikle nükleik asitlere bağlanır. Doksorubisin kan-beyin bariyerini geçemez ve serebrospinal sıvıda ölçülebilir bir konsantrasyona ulaşamaz. Plazma proteinlerine %70 oranında bağlanır.

Metabolizma: Doksorubisin, karaciğer ve diğer dokularda metabolize olur. En önemli metaboliti antineoplastik aktiviteye sahip doksorubisinoldür.

Eliminasyon: Doksorubisin, esas olarak safra yolu ile atılır. Dozun %40-50'si 7 gün içinde feçes ya da safra yoluyla atılır. Uygulanan dozun yaklaşık %4-5'i beş günden sonra metabolize olmayan doksorubisin olarak idrarla atılır. Yarı ömrü trifaziktir; primer $t_{1/2}$ 30 dakika, sekonder $t_{1/2}$ metabolitler için 3-3.5 saat, terminal $t_{1/2}$ doksorubisin ve metabolitler için 17-30 saattir.

ENDİKASYONLARI

Akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloblastik lösemi, Wilms tümörü, neuroblastom, yumuşak doku ve kemik iliği sarkomu, göğüs kanseri, over kanseri, değişim gösteren hücre mesane kanseri, tiroid kanseri, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, diğer hücresel tiplerle karşılaştırıldığında daha çok

cevap veren histolojik tipi küçük hücre olan bronkojenik karsinomlar ve gastrik karsinomlar gibi yayılmış neoplastik durumlarda gerileme oluşması için kullanılır.

KONTRENDİKASYONLAR

- Daha önce diğer antitümör ajanlar ile tedavinin ya da radyoterapinin neden olduğu miyelosupresyonlarda,
- İlaça bağlı kardiyak toksisite riskinde artış oluşturduğunu gösteren kesin ve yeterli veriler bulunmasa da, daha önce varolan kalp hastalığında,
- Daunorubisin, doksorubisin ve/veya diğer antrasenler ve antrasiklinlerin, bütün kümülatif dozları ile daha önce tedavi yapılmışsa kontrendikedir.

UYARILAR / ÖNLEMLER

Uyarılar :

Doksorubisin güçlü bir ilaçtır ve sadece kanser kemoterapisinde deneyimli doktor kontrolünde uygulanmalıdır. Komplikasyonların kontrol edilebilmesini ve tedavinin uygun yapılmasını sağlayan yeterli diyagnostik ve tedavi olanakları hazırda bulundurulmalıdır. Oluşabilecek doz aşımı nedeniyle ilacın kuralına uygun tatbikine ait ana kurallar bütün ilgili personele açıkça bildirilmelidir.

Doksorubisin sadece intravenöz yolla uygulanmalıdır. İlacın sebep olacağı ekstrasvasiyondan kaçınmak için çok dikkatli olunmalıdır. Doksorubisinin yanlış uygulanması sonucu subkutan ekstrasvasiyon ve bunun sonucunda da doku iritasyonu ve nekroz oluşur. Ekstrasvasiyona ait her hangi bir semptom meydana gelirse, ilaç uygulanması derhal durdurulmalı ve başka bir yere uygulanmalıdır. Subkutan ekstrasvasiyondan meydana geldiğinde veya bu durumdan şüphelenildiğinde, doksorubisin uygulanmasına derhal ara verilmeli ve uygun tedavi hemen yapılmalıdır.

Uygun tedavi şu aşamaları içermektedir: Sızıntıyı dışarı alma girişiminde bulunulması, parenteral kortikosteroidle lokal infiltrasyon ve bol miktarda sodyum hidroklorür enjeksiyonu ile etkilenmiş yerin yıkanması, 3 gün aralıklı olarak lokal buz uygulaması, ekstrasvasiyonun progresif özelliği olduğundan, plastik cerrahide uzmanlaşmış bir doktor ile konsültasyon ve etkilenmiş alanın sık sık incelenmesi, ülser başlangıcı varsa, öncelikle etkilenmiş alanın erken ekzisyonu düşünülmelidir.

Hematolojik toksisite

Hematolojik toksisite gelişebilir. Bunun en önemli belirtisi lökopenidir. Önerilen doz ile lökopeni oluşabilir, ancak bu geçicidir; doksorubisin uygulandıktan sonra 10-14 gün sürebilir ama 21. günde iyileşme başlar. Ayrıca trombositopeni ve anemi de meydana gelebilir. Hematolojik toksisite, kan hücrelerinin sayısı normale dönünceye kadar dozun azaltılmasını veya tedavinin ertelenmesini gerektirebilir ya da tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli de olabilir. Kan hücrelerinin sayısında düşüş meydana geldiğinde hastalar yakından gözlenmeli ve enfeksiyon belirtileri varsa antibiyotik tedavisi yapılmalıdır; bu dönemde doksorubisin tedavisinin ertelenmesi gerekebilir.

Şiddetli miyelosupresyon, hemoraj ya da süperenfeksiyonla sonuçlanabilir. Hastaların hematolojik durumları dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

Kardiyak toksisitesi

Doksozubisin verildiğinde kardiyak toksisitesi için özel önlemler alınmalıdır. **Total doz 400mg/m² ya da 500 mg/m²'yi aşmamalıdır. 550 mg/m² lik doz limitini aşan hastalarda akut sol ventrikül yetmezliği meydana gelmiştir.** Mediastinal alana radyoterapi gören hastalarda ya da siklofosfamid gibi kardiyotoksik potansiyele sahip diğer ajanlarla aynı anda tedavi gören hastalarda bu limit daha düşüktür (400 mg/m²). Daunorubisin gibi bileşiklerle daha önce ya da birlikte tedavi gören hastaya uygulanacak doksozubisin dozu hesaplanmalıdır. Doksozubisin tedavisinin kesilmesinden bir kaç hafta sonra konjestif kalp yetmezliği ve/veya kardiyomiyopati ile karşılaşılabilir.

Doksozubisinin sonradan gelişen kardiyotoksisitesi çocuklar için özel bir risk taşımaktadır çünkü doksozubisin büyüme döneminde miyokardiyal gelişimi bozmaktadır ve bu da erişkinliğin erken döneminde muhtemel konjestif kalp yetmezliğine sebep olabilmektedir.

Kalp yetmezliği, kalbin desteğinde bilinen ve kullanılan fiziksel ya da medikal tedaviden genellikle etkilenmez. İlaça bağlı kalp yetmezliği erken teşhis edilip kardiyak glikozitler ve diüretikler kullanılarak, sodyum alımı kısıtlanıp istirahat edilerek başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

Doksozubisin tedavisine başlamadan önce ve her dozdan önce veya 300 mg/m² lik total dozdan sonraki tedavi döneminde EKG'ler alınmalıdır; ancak doksozubisin, daha önce EKG değişikliği olmadan da fetal toksisite dahil olmak üzere kardiyak toksisiteyi hemen oluşturabilir.

Doksozubisin tedavisi veya bir dozundan sonra T-dalgası düzleşebilir, ST depresyonu ve aritmiler meydana gelebilir; bunlar 2 hafta devam etse de, doksozubisin tedavisi bu etkiler nedeniyle ertelenmez. Doksozubisin ile oluşan kardiyomiyopatinin; QRS kompleksinde sürekli azalma, sistolik zaman aralığında uzama ve ejeksiyon fraksiyonundaki azalma (radyonüklit anjiyografi ya da ekokardiografide tespit ederek) ile kendini gösterdiği bildirilmiştir. Fakat bu testlerin hiçbirinin, doksozubisinin maksimum tolere edilen kümülatif dozuna yaklaşılan durumları tespit edebildiği gösterilmemiştir. Eğer bu ve diğer test sonuçları kalp fonksiyonlarındaki doksozubisine bağlı değişiklikleri gösterebilirse, kalpte oluşacak geri dönüşümü olmayan hasar riskine karşı tedaviye devam etmenin yararı dikkatle ölçülebilir.

Bazı hastalarda, kalp bölgesinin irradyasyonu ya da siklofosfamid ve doksozubisin arasındaki ek bir etki sonucunda doksozubisin hidroklorürün 550 mg/m²'den daha az bir total dozunda fetal kardiotoksisite meydana gelmiştir. Doksozubisin uygulanması sırasında ya da bir kaç saat içinde akut, hayati tehlikesi olan aritmilerin meydana geldiği bildirilmiştir.

Gastrointestinal toksisite

Doksozubisin alan hastalarda, özellikle ardarda her gün uygulanmasından sonra stomatit ve ösofaji meydana gelebilir. Stomatit ilerleyebilir ve bir kaç gün içinde ülserasyona kadar gidebilir. Akut kemik iliği kanserini taşıyan ve sitarabin ile doksozubisin kombinasyonu ile tedavi gören hastalarda, kanamalar ya da olası şiddetli fetal enfeksiyonlara kadar götüren özellikle çekum olmak üzere kolon ülserasyonu ve nekrozu meydana gelmiştir.

Önlemler :

Dokсорubisin ile tedaviye başlandığında, hastanın dikkatlice gözlenmesi ve kapsamlı olarak laboratuvar incelemelerin yapılması gerekir. Hastanın en az tedavinin ilk fazı süresince hastaneye yatırılması tavsiye edilir.

Dokсорubisin toksik bir ilaçtır ve bazı toksisite belirtileri olmadan tedavi cevabının başarıya ulaşması olanaksızdır. Hepatik, hematopoiyetik ve kalp fonksiyonlarının saptamaları, dokсорubisin tedavisi öncesinde ve sırasında düzenli aralıklarla yapılmalıdır.

Dokсорubisin ile tedavi gören hastalarda, purin katabolizmanın arkasından oluşan selüler yıkım sonucunda ve diğer sitotoksik ilaçlarda olduğu gibi hiperürisemi meydana gelebilir; serum ürik asid seviyesi incelenmelidir. Hiperürisemiyi önlemek ya da seviyesini azaltmak için şunlar tavsiye edilir: yeterli hidrasyon, idrar alkalinizasyonu ve/veya allopurinol uygulanması.

Dokсорubisin en fazla safra yolu ile atılır ve önerilen dozlarda bile, karaciğer yetersizliği ile toksisitesi artar. Bu yüzden her bir doz aralığından önce; SGOT (AST), SGPT (ALT), alkalin fosfataz ve bilirubin gibi standart klinik laboratuvar testleri kullanarak hepatik fonksiyonun değerlendirilmesi tavsiye edilir. Dokсорubisin, uygulandıktan sonra 1-2 gün boyunca idrarda kırmızı renkle kendisini gösterir; bunun endişe edilecek bir durum olmadığını hastaya bildirmek gerekir.

Özel kullanım tedbirleri:

Bütün sitotoksik preparatlarda olduğu gibi, güvenli kullanım ve kullanıldıktan sonra atılması için, aşağıdaki özel uyarılar dikkate alınmalıdır :

1. İlaç, sadece uzman personel tarafından kullanılmalıdır.
2. Kullanım esnasında ortamda gebe kadınlar bulunmamalıdır.
3. Kullanımı belirtilen bölgede, özellikle dikey laminar-flow altında (Biyolojik Güvenlik Kabinesi -sınıf II) yapılmalıdır. Çalışma yüzeyi, altı plastik kaplı tek kullanımlık emici bir kağıttır.
4. Uygun koruyucu kıyafetler; örneğin PVC eldivenler, güvenlik gözlükleri, tek kullanımlık elbiseler ve maskeler giyilmeli. Cilde temas olursa cilt, ılık ve sabunlu su ile bolca yıkanmalı; göze temas olursa standart yıkama teknikleri derhal uygulanmalıdır.
5. Bütün şırınga ve setlerde luer-lock tertibatı kullanılmalıdır. Hava kabarcıklarının oluşma olasılığını azaltmak için geniş delikli iğneler kullanılabilir.
6. Sitotoksik ilaçlarla temasta bulunan materyallerin tümü, iğneler, şırıngalar, flakonlar ve diğer aletler ayrılmalı ve iki katlı polietilen torbalara yerleştirilerek 1000°C veya daha fazla bir ısıda yakılmalıdır. Artıklara da benzer şekilde işlem yapılmalıdır.

Gebelik ve Laktasyonda Kullanım :

Gebelikte kullanım kategorisi D'dir.

Doksorubisinin gebelikte kullanım güvenliği henüz kanıtlanmamıştır. İlacın gebelikte kullanılmasının potansiyel faydaları fetus üzerinde oluşturabileceği muhtemel risklerine karşı değerlendirilmelidir.

Anne sütünde doksorubisin gözlenmiştir. Emzirilen bebeklerde ciddi yan etkiler oluşabileceğinden, anne için ilacın önemi göz önünde bulundurularak ya ilaca ya da emzirmeye son verilmesine karar verilmelidir.

YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER

Hematolojik Etkiler (Bkz. "Uyarılar"): Miyelosüpresyon, doksorubisin tedavisinin doz sınırlayıcı toksisitesidir. Hastaların %60 – 80'inde lökopeni görülür. Hematolojik baskılanma tedavinin ilk 7 gününde başlar ve 10-14.günlerde en üst seviyeye ulaşır. Tedavi ara verilince, 21-28. günden itibaren iyileşme başlar.

Nadiren sekonder akut miyeloid lösemi bildirilmiştir. Ayrıca, trombositopeni ve lökopeni görülür.

Kardiyak Etkileri (Bkz. "Uyarılar"): Kardiyotoksisite doksorubisin tedavisinin doz-sınırlayıcı toksisitesidir. Akut toksisite (aritmî, kalp blokajı, perikardit-miyokardit) gelişebilir ve ölümcül olabilir. Daha sık olarak kronik toksisite oluşur ve bu hastalarda konjestif kalp yetmezliği görülür.

Gastrointestinal Etkiler: Kolon nekrozu, ülserasyon ve mukozit, akut mide bulantısı ve kusma sık sık meydana gelir; bunlar şiddetli olabilir ve antiemetik ilaçlarla azaltılabilir. Bazen anoreksi ve diyare görülür.

Dermatolojik Etkiler : Doksorubisin tedavisiyle beraber her zaman geri dönüşümlü tam alopesi meydana gelir; hastaya bu etkisi söylenmelidir. Doksorubisinin kesilmesinden sonra genellikle 2-3 ay içinde saçlar tekrar çıkmaya başlar. Doksorubisine bağlı alopesi, ilacın uygulanmasından önce ve sonra saç derisine 30 dakika hipotermi uygulanması ile azaltılabilir. Tırnak diplerinin hiperpigmentasyonu, tırnaklarının şerit halinde pigmenti, dermal kırışıklar ve onkoliz nadir olarak bildirilmiştir. Doksorubisin bazı hastalarda önceden radyasyona maruz kalmış ve sonradan normal görünümüne dönmüş bölgelerde nemli deri döküntüsü, şiddetli ağrı, ödem, vesikülasyonlu eritem oluşturarak latent etkileri tekrar canlandırmıştır.

Lokal Etkiler: Doksorubisinin extravasasyonu ağrılı sertleşme ya da tromboflebit, vesikülasyon, selülit ve şiddetli lokal doku nekrozu oluşturur. Enjeksiyon bölgesine yakın ven boyunca eritematöz çizgi oluştuğu bildirilmiştir.

Aşırı Duyarlılık: Ateş, titreme, ürtiker, anaflaksi ve linkomisine çapraz-duyarlılık.

Oftalmik: Konjektivit ve lakrimasyon nadir olarak meydana gelebilir.

Vasküler: Özellikle tekrarlanan uygulamalarda tek bir ven ya da küçük venler kullanıldığında fleboskleroz oluştuğu bildirilmiştir. Enjeksiyon hızlı yapıldığında da yüzde kızarıklık oluşabilir.

Diğer: Hiperürisemi ve çok nadir olarak genel kas zayıflığı.

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

DİĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİM VE DİĞER ETKİLEŞİM TÜRLERİ

Dokсорubisin / Diğer Anti-kanser Ajanlar: Dokсорubisin diğer anti-kanser ajanların toksisitesini potansiyelize edebilir. Siklofosfamidin sebep olduğu hemorajik sistitin şiddetlendiği ve 6-merkaptopurinin hepatotoksitesinde artış olduğu bildirilmiştir.

Dokсорubisin/Aşılar, ölü virüs: Dokсорubisin tedavisiyle normal savunma mekanizması baskılanabileceğinden dolayı, hastaların aşıya karşı gösterdikleri antikor cevabı azalabilir. İmmunosupresyona neden olan ilaçların kesilmesi ile hastaların aşıya cevap verme yeteneklerini tekrar kazanmaları arasındaki zaman aralığı, kullanılan ilacın tipine ve yoğunluğuna, hastalık nedenine ve diğer faktörlere bağlıdır. Bu süre, tahminen 3 aydan 1 yıla kadar değişebilir.

Dokсорubisin/Aşılar, canlı virüs: Dokсорubisin tedavisiyle normal savunma mekanizması baskılanabileceğinden dolayı, canlı virüs aşısının aynı anda kullanılması virüs aşısının replikasyonunu potansiyelize edebilir, virüs aşısının advers etkilerini artırabilir ve/veya hastanın aşıya vereceği antikor cevabını azaltabilir.

Bu yüzden, hastaya aşı, sadece dokсорubisin tedavisini yürüten hekimin hastanın hematolojik durumunu dikkatli bir şekilde gözden geçirdikten sonra vereceği izin ile yapılabilir. İmmunosupresyona neden olan ilaçların kesilmesi ile hastaların aşıya cevap verme yeteneklerini tekrar kazanmaları arasındaki zaman aralığı kullanılan ilacın tipine ve yoğunluğuna, hastalık nedenine ve diğer faktörlere bağlıdır. Bu süre, tahminen 3 aydan 1 yıla kadar değişebilir.

Lösemi remisyonda olan hastalar, son kemoterapilerinden sonra en az 3 aya kadar canlı virüs aşısı almamalıdır. Ek olarak, oral polyo-virüs aşısı ile immunizasyon, hastayla yakın ilişkisi olan kişilerde özellikle aile bireylerinde ertelenmelidir.

Terapötik Etkileşim: Dokсорubisin/Radyasyon Tedavisi: Radyasyonun cilt, karaciğer, mukoza ve miyokarda oluşturduğu toksisitenin dokсорubisin uygulamasıyla arttığı bildirilmiştir.

KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU

Doxo – Teva® 50 mg İ.V. Enjektabl Liyofilize Toz İçeren Flakon, hiç bir şekilde antimikrobiyal koruyucu içermez ve sadece tek dozluk uygulama için hazırlanmıştır. Parenteral ürünler, uygulamadan önce herhangi bir partikül içerip içermediği ve ayrıca renk değişimi olup olmadığını tespit etmek amacıyla görsel olarak incelenmelidir. Dokсорubisin hidroklorür, sadece intravenöz uygulama için hazırlanmıştır.

İlacın, %5'lik dekstroz ya da %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonu ile seyreltilip, kelebek iğneden tercihen büyük bir vene yavaş bir şekilde uygulanması önerilir. Mümkünse, lenfatik drenaj veya eklem üzerindeki venlerden kaçınılmalıdır. Enjeksiyon hızı, venlerin bulunduğu yerlere ve enjekte edilecek doza bağlıdır. Ama yine de 3-5 dakikadan daha az olmamalıdır.

Doz :

Doksorubisin hidroklorürün toplam doz limiti 550 mg/m²'dir. Siklofosfamid gibi kardiyotoksik özelliğe sahip diğer ajanlarla aynı anda tedavi edilen ya da mediastinal alanda radyoterapi görmüş hastalarda bu limit daha azdır (400 mg/m²). Önerilen doz, 21 gün aralıklarda tek doz olarak intavenöz enjeksiyon ile 60-75 mg/m²'dir. Neoplastik ilik infiltrasyonu, irradyasyon ya da kemoterapiden önce ve yaşlılığa bağlı olarak yetersiz kemik iliği rezervine sahip hastalarda doz düşüktür.

Alternatif doz aralığı; haftalık dozlarda olacak şekilde 20 mg/m², her 4 haftada tekrarlanmak üzere arka arkaya üç gün, günde 30 mg/m².

Karaciğer yetmezliğinde doz

Bilirubin seviyesi yüksek hastalarda, doksorubisin hidroklorür dozu aşağıdaki gibi azaltılmalıdır:

Serum bilirubin	: 1.2-3 mg/dL	:	önerilen dozun %50'si
Serum bilirubin	: > 3 mg/dL	:	önerilen dozun %20'si

Doksorubisine Hidroklorür Enjektabl Liyofilize Tozun Sulandırılarak Hazırlanması :

Doksorubisin hidroklorür enjektabl liyofilize toz aseptik şartlar altında, 25 ml steril %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonu yada steril enjeksiyonluk su ile çözülerek sulandırılır. Elde edilen çözeltinin her bir ml'si 2 mg doksorubisin hidroklorür içerir.

Sulandırılarak hazırlanmış çözelti buzdolabında (2-8°C) saklandığında 48 saat veya ışıktan uzakta 25 °C oda sıcaklığında saklandığında 24 saat stabildir.

DOZ AŞIMI

Belirtileri: Akut doz aşımı lökopeni, trombopeni ve mukozitin toksik etkilerini artırır. 550 mg/m²'yi aşan kümülatif dozların sonrasında oluşan kronik doz aşımı kardiomyopati risklerini artırarak konjestif kalp yetmezliğini ortaya çıkarır.

Tedavi: Akut doz aşımının tedavisi, şiddetli miyelosuppresyona uğramış hastanın hastaneye yatırılması, antibiyotik verilmesi, trombosit ve granülosit transfüzyonu yapılması ve mukozitin semptomik tedavisinin gerçekleştirilmesi ile yapılır. Kronik doz aşımının tedavisi, diüretikler ve dijitalis preparatlarla konjestif kalp yetmezliğinin derhal kontrol altına alınması ile gerçekleştirilir.

Periferel vazodilatörler kullanılması tavsiye edilir.

SAKLAMA KOŞULLARI

25°C'nin altında oda sıcaklığında, ışıktan uzak ve sıkıca kapatılmış ambalajında saklanmalıdır.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ ve AMBALAJ MUHTEVASI

Her flakon 50 mg Doksorubisin HCl liyofilize toz içerir.

PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ

Doxo - Teva® 10 mg İ.V.Enjektabl Liyofilize Toz İçeren Flakon.

RUHSAT SAHİBİ

MED-İLAÇ San. ve Tic. A.Ş.

Bankalar Cad. Bozkurt Han 19/4, 34420 Karaköy/İSTANBUL

RUHSAT TARİHİ VE NO:

07.12.2005 – 118/85

ÜRETİM YERİ

Teva Pharmaceutical Industries adına

Pharmachemie B.V., Haarlem, Hollanda

-Reçete ile satılır.

Prospektüs onay tarihi: 31.05.2006

