

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PULMOZYME 2,5 mg/2,5 ml inhalasyon çözeltisi
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir ampul, 1000 IU/ml veya 1 mg/ml'ye* denk gelecek şekilde, 2,5 ml'de 2500 IU (2,5 mg) dornaz alfa** içerir.

* 1 Genentech birimi/ml = 1 µg/ml

** Rekombinant DNA Teknolojisi ile Çin Hamster Yumurta Hücre Hattı CHO A14.161 MSB #757'de üretilen fosforilize glikolize insan deoksiribonükleaz 1 proteini.

Yardımcı madde(ler): Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Inhalasyon çözeltisi

Berrak, renksiz ila açık sarı renkte çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Pulmoner fonksiyonu düzeltmek amacıyla, Zorlu Vital Kapasitesi (ZVK) beklenenin %40'ından fazla olan Kistik Fibrozis hastalarının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde bir kez inhalasyon yolu ile olacak şekilde 2,5 mg (2500 U) dornaz alfadır.

21 yaşın üzerindeki bazı hastalar günde iki kez uygulanan dozlardan yarar görebilir.

Hastaların çoğu PULMOZYME'in düzenli günlük kullanımından optimal yarar görmüştür. PULMOZYME'in aralıklı olarak verildiği çalışmalarda pulmoner fonksiyondaki düzelme tedavinin sonlanması ile birlikte ortadan kalkmıştır. Bu nedenle, hastalar ilaçlarını her gün düzenli olarak almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Hastalar, standart göğüs fizyoterapisi programını da içeren normal tıbbi tedavilerini sürdürmelidir.

Solunum yolu enfeksiyonu şiddetlenmesi yaşayan hastalarda uygulamaya güvenle devam edilebilir.

Zorlu Vital Kapasitesi (ZVK) beklenenin %40'ından az olan hastalarda PULMOZYME'in etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Uygulama şekli:

Önerilen bir nebulizör sistemi kullanarak seyreltilmemiş 2,5 ml'lik bir ampul solüsyonunun içeriği inhale edilir (bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Bilinen özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Bilinen özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

3 aydan büyük çocuklarda yapılan güvenlilik çalışmalarına karşın, 5 yaşın altındaki çocuklarda PULMOZYME kullanımına ait sınırlı deneyim vardır (bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

Bilinen özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda PULMOZYME kullanımı kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PULMOZYME'in izlenebilirliği:

PULMOZYME'in izlenebilirliğini artırabilmek için uygulanan dornaz alfanın ticari adı ve seri numarası hasta dosyasında açıkça kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PULMOZYME, antibiyotikler, bronkodilatörler, pankreatik enzimler, vitaminler, inhalasyon yoluyla veya sistemik olarak verilen kortikosteroidler ve analjezikler gibi standart Kistik Fibrozis tedavileri ile birlikte etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda dornaz alfanın güvenliliği belirlenmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik veya embriyofetal gelişim açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gebe kadınlara dornaz alfa reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Dornaz alfa, önerilen doz doğrultusunda insanlara verildiğinde asgari sistemik emilim olmaktadır. Bu nedenle, insan sütünde ölçülebilir miktarda dornaz alfa konsantrasyonları beklenmemektedir. Buna karşın, emziren bir kadına dornaz alfa verilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite:

Üreme yeteneği/fertilite ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.6. *Gebelik dönemi* ve Bölüm 5.3.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastaların araç ve makine kullanımı ile ilgili herhangi bir etki bildirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers etki verileri, önerilen dozlarda kullanıldığında, PULMOZYME ile elde edilen klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyimlerini yansıtmaktadır.

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki şekilde derecelendirilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor)

PULMOZYME ile ilgili advers reaksiyonlar seyrek ($< 1/1.000$). Çoğu vakada advers reaksiyonlar hafif olup kendiliğinden geçer ve PULMOZYME dozunda ayarlama gerektirmez.

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok Seyrek	Bilinmiyor
Göz hastalıkları				Konjonktivit		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar				Disfoni, dispne, farenjit, larenjit, rinit (tümü enfeksiyöz olmayan)		
Gastrointestinal hastalıklar				Dispepsi		
Deri ve deri altı doku hastalıkları				Döküntü, ürtiker		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar				Göğüs ağrısı (kardiyak olmayan/plöritik), ateş		
Araştırmalar				Pulmoner fonksiyon testlerinde azalma		

PULMOZYME ile yapılan klinik çalışmaları tamamlayan hastaların büyük çoğunluğundan elde edilen verilere göre, Kistik Fibrozisin neden olabileceği yan etkilerin görüldüğü hastalar genel olarak PULMOZYME kullanımına güvenle devam edebilir.

Klinik çalışmalarda, az sayıda hasta dornaz alfanın sürekli kesilmesine neden olan yan etkiler yaşamıştır ve ilacın kesilme oranının plasebo (%2) ile dornaz alfa (%3) arasında benzer olduğu gözlenmiştir.

Dornaz alfa tedavisinin başlamasıyla birlikte, diğer aerosollerle birlikte olduğu gibi, pulmoner fonksiyon azalabilir ve balgam salgısı artabilir.

Dornaz alfa ile tedavi edilen hastaların %5'inden azında dornaz alfaya karşı antikor gelişmiştir ve bu hastalardan hiçbirinde dornaz alfaya karşı IgE antikorı görülmemiştir. Dornaz alfaya karşı antikor gelişmesinden sonra da pulmoner fonksiyon testlerinde düzelme devam etmiştir.

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 (TUFAM)'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

PULMOZYME'in doz aşımından kaynaklanan etkileri belirlenmemiştir.

Klinik çalışmalarda, Kistik Kibrozis hastaları, 6 güne varan sürelerde günde iki kez 20 mg'a kadar (önerilen günlük dozun 16 katı) ve 168 gün boyunca aralıklı olarak (2 hafta tedavili/2 hafta tedavisiz) günde iki kez 10 mg (önerilen dozun 8 katı) PULMOZYME kullanmıştır. Kistik olmayan fibrozis hastası 6 yetişkin, DNaz nötralizan antikorları gelişmeden veya çift zincirli DNA'ya karşı serum antikorlarında herhangi bir değişiklik belirlenmeden, 125 mikrogram/kg'lık tek doz intravenöz dornaz alfa ve 7 gün sonrasında 2 ardışık 5 günlük dönemde 125 mikrogram/kg'lık subkutanöz dornaz alfa almıştır. Bu dozların tamamı iyi tolere edilmiştir.

PULMOZYME'in sistemik toksisitesi gözlenmemiştir ve dornaz alfanın zayıf emilim ve kısa serum yarılanma ömrüne bağlı olarak toksisite oluşması beklenmemektedir. Bu nedenle, aşırı dozun sistemik tedavisinin yapılması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Solunum sistemi (Mukolitikler)

ATC kodu: R05CB13

Etki mekanizması:

Rekombinant insan DNaz'ı, doğal olarak bulunan ve ekstraselüler DNA'yı parçalayan bir insan enziminin Genetik Mühendisliği yöntemi ile yapılmış şeklidir.

Viskoz pürülan sekresyonların solunum yollarında birikimi pulmoner fonksiyonların azalmasına ve enfeksiyonların şiddetlenmesine neden olur. Pürülan sekresyonlar, enfeksiyona cevap olarak biriken, dejenere lökositlerden salıverilen ve viskoz bir polianyon olan ekstraselüler DNA'yı çok yüksek miktarda içerir. *In vitro* ortamda dornaz alfa, balgamdaki DNA'yı hidrolize eder ve Kistik Fibrozis balgamının viskoelastisitesini büyük oranda azaltır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Etkililik ve güvenlilik, beş yaşından büyük ve ZVK'si beklenenin %40'ından fazla olan hastaların dahil olduğu çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada (Z0342/Z0343) değerlendirilmiştir. Bu hastalar 24 haftalık bir süre boyunca günde bir veya iki kez olmak üzere 2,5 mg PULMOZYME kullanmıştır. Genel olarak, yaş ortalaması 19 ve ortalama başlangıç ZVK'si %78 olan 968 hasta bu çalışmalara randomize edilmiştir.

Plasebo kontrollü çift kör bir başka çalışma (Z0713), akciğer hastalığı belirtisi minimum olan (ZVK'si beklenenin %85'i veya daha fazlası) genç hastalarda (6-11 yaş arası) PULMOZYME'in iki yıl süre ile günde bir kez 2,5 mg olarak kullanıldığında akciğer fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Genel olarak, yaş ortalaması 8,4 ve ortalama başlangıç ZVK'si %102,3 olan 474 hasta bu çalışmada randomize edilmiştir.

Ana sonlanım noktalarının sonuçları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir. PULMOZYME tedavisinin başında FEV₁ değerinde anlamlı bir artış görülmüştür ve bu artış özellikle tedavinin birinci yılından sonra zamanla azalmıştır. Bununla birlikte, plasebo ile olan fark istatistiksel açıdan anlamlı kalmıştır. PULMOZYME, parenteral antibiyotik kullanımı gerektiren solunum yolu alevlenmesi riskini %30 kadar azaltmıştır. Bu azalma, tedavinin ilk haftaları süresince ölçülen FEV₁'deki iyileşme ile bağlantılı olmamıştır.

Z0342/Z0343 çalışmaları		Plasebo	2,5 mg (Günde bir kez)	2,5 mg (Günde iki kez)
		N=325	N=322	N=321
FEV ₁ (% beklenen)	Başlangıç değerinden ortalama yüzde değişim			
	8. gün	-%0,5	%7,9	%9,0
	24. hafta	%0,1	%5,1	%3,6
	Genel	%0,0	%5,8	%5,6
			p < 0,001	p < 0,001
Alevlenmeli hastaların yüzdesi	24 hafta süresince	%43	%34	%33
	Bağlantılı risk (%95 GA)		0,73 (0,57-0,94)	0,71 (0,55-0,91)
			p = 0,015	p = 0,007

Z0713 çalışması		Plasebo	2,5 mg (Günde bir kez)
		N=235	N=237
Spirometre	Başlangıç değerinden ortalama değişim (96. haftada)		

FEV ₁ (% beklenen)		-3,10	0,03
			p = 0,008
ZVK (% beklenen)		-2,88	-2,23
			p = 0,54
FEF ₂₅₋₇₅ (% beklenen)		-4,05	3,83
			p = 0,0008
Alevlenmeli hastaların yüzdesi	96 hafta süresince	%24	%17
	Bağılantılı risk (%95 GA)		0,66 (0,44-0,996)
			p = 0,048

Verilerin *post hoc* analizi, PULMOZYME'in solunum yolu alevlenmeleri üzerindeki etkisinin 21 yaşından büyük hastalarda, daha genç hastalar ile karşılaştırıldığında, daha küçük olduğunu ve bu hastalarda günde iki doz uygulamasının gerekli olabileceğini göstermiştir. 24 hafta boyunca alevlenme görülen bu hastaların yüzdesi plasebo grubunda %44 iken günde bir kez 2,5 mg PULMOZYME kullanan grupta %48 ve günde iki kez 2,5 mg PULMOZYME kullanan grupta ise %39 olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Sıçanlarda ve insan olmayan primatlarda gerçekleştirilen inhalasyon çalışmaları dornaz alfa için düşük sistemik emilim yüzdesi göstermiştir (sıçanlar için <%15 ve maymunlar için <%2). Bu hayvan çalışmalarının sonuçları ile uyumlu olarak, hastalara inhalasyon aerosolü şeklinde verilen dornaz alfa düşük sistemik etki göstermektedir.

Sıçanlara yapılan oral uygulamayı takiben gastrointestinal yoldan dornaz alfa emilimi önemsiz miktarlarda olmuştur.

DNaz normalde insan serumunda bulunur. 6 güne kadar 40 mg'a varan dozlarda rhDNaz inhalasyonu DNaz konsantrasyonlarında normal endojen düzeylerin üzerinde önemli bir artış ile sonuçlanmamıştır. Serum DNaz konsantrasyonlarında 10 ng/ml'nin üzerinde yükselme görülmemiştir. 24 hafta süreyle günde iki kez 2,5 mg dornaz alfa verilmesinden sonra ortalama serum DNaz konsantrasyonları, düşük sistemik emilim veya birikimi düşündürür şekilde, tedavi öncesindeki 3,5±0,1 ng/ml'lik başlangıç değerlerinden farklı olmamıştır.

Dağılım:

Sıçanlar ve maymunlardaki çalışmalar, intravenöz uygulamayı takiben dornaz alfanın serumdan hızlıca temizlendiğini göstermiştir. Bu çalışmalarda başlangıç dağılım hacmi serum hacmine benzer olmuştur.

2500 U (2,5 mg) dornaz alfa inhalasyonu, Kistik Fibrozis hastalarında 15 dakika içinde yaklaşık 3 µg/ml değerindeki dornaz alfanın ortalama balgam konsantrasyonu ile sonuçlanır. İnhalasyonu takiben balgamdaki dornaz alfa konsantrasyonları hızla düşer.

Biyotransformasyon:

Dornaz alfanın biyolojik sıvılarda yer alan proteazlar tarafından metabolize edilmesi beklenmektedir.

Eliminasyon:

Sıçanlarda ve maymunlarda yapılan çalışmalar, intravenöz uygulamayı takiben DNaz'ın serumdan hızlıca temizlendiğini göstermiştir. İnsanlarda yapılan intravenöz çalışmalar serumdan eliminasyon yarılanma ömrünün 3-4 saat olduğunu belirtmektedir.

Sıçanlarda yürütülen çalışmalar, aeorosol uygulamayı takiben dornaz alfanın akciğerlerden kaybolması için yarılanma ömrünün 11 saat olduğunu göstermektedir. İnsanlarda, balgam DNaz seviyeleri uygulamadan 2 saat sonra saptananların yarısına düşmüştür fakat balgam reolojisi üzerindeki etkileri 12 saatten fazladevam etmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Pediyatrik popülasyon:

PULMOZYME, 3 ay ile 9 yaş arasındaki 98 Kistik Fibrozis hastasında (3 ay ile 5 yaş arasındaki 65 hasta ve 5 ile 9 yaş arasındaki 33 hasta) 2 hafta süre ile günlük olarak uygulanmıştır ve ilk dozdan sonraki 90 dakika içerisinde bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı alınmıştır. Tüm tedavi dönemi süresince oral yolla nefes alıp veremeyen hastalarda, Pari Baby yeniden kullanılabilir nebulizörden (ağızlık yerine yüz maskesi kullanan) yararlanılmıştır (daha küçük yaştaki hastaların %83'ü (54/65) ve daha büyük yaştaki hastaların %6'sı (2/33)). BAL DNaz konsantrasyonları tüm hastalarda saptanabilir düzeyde olmuştur ancak 0,007 ila 1,8 µg/ml arasında geniş bir aralık göstermiştir. Ortalama 14 günlük maruziyette, serum DNaz konsantrasyonları 3 ay ile 5 yaş arasındaki hasta grubunda (ortalama $\pm$ s.s.) $1,1 \pm 1,6$ ng/ml ve 5 ile 9 yaşındaki hasta grubunda ise $0,8 \pm 1,2$ ng/ml artmıştır. Ateşin insidansı büyük yaştaki hastalara kıyasla küçük yaştaki hastalarda daha sık olmuştur (sırası ile %41 ve %24). Ateş, bronkoskopinin bilinen bir komplikasyonudur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel, üreme üzerinde toksisite standart çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir güvenlik riski göstermemiştir.

100 µg/kg bolus ve bunu takiben 6 saat süre ile 80 µg/kg/saat şeklinde intravenöz yolla yüksek dozda dornaz alfa alan emziren sinomolgus maymunlarında yapılan bir çalışmada maternal sütte düşük konsantrasyonlar tespit edilebilmiştir (sinomolgus maymunlarının maternal serumunda görülen konsantrasyonların %0,1'inden az).

Juvenil sıçanlarda dört haftalık inhalasyon toksisitesi çalışması başlatılmıştır (doğumdan 22 gün sonra 0, 51, 102 ve 260 µg/kg/gün LRT dozlarında). Dornaz alfa iyi tolere edilmiş ve solunum yolunda lezyon bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Kalsiyum klorür dihidrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

PULMOZYME tamponlanmamış sulu bir çözeltidir ve nebulizör maskesi içinde başka ilaç veya çözeltilerle karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir. Bu solüsyonu karıştırmak PULMOZYME’de yapısal ve/veya fonksiyonel değişikliklere veya karışım bileşimlerine yol açabilir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasındaki sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız.

Ampuller, dış ambalajında ışıktan ve aşırı sıcaktan koruyarak saklanmalıdır.

Bir kez ve kısa süreli olarak yüksek sıcaklığa maruz kalması (24 saat veya daha kısa süreyle 30°C'a kadar olan sıcaklıklar) ürünün stabilitesini etkilemez.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir düşük yoğunluklu polietilen plastik ampulde 2,5 ml nebulizör çözeltisi

30 plastik ampullük ambalajlarda piyasaya sunulmaktadır.

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

Steril PULMOZYME inhalasyon çözeltisinin 2,5 mg’lık tek kullanımlık ampul içeriği, tavsiye edilen bir nebulizör aracılığıyla günde bir kez inhale edilmelidir.

PULMOZYME, nebulizör içinde diğer ilaçlarla veya solüsyonlarla karıştırılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.2).

- Tek bir ampulün içeriğinin tümü, Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, özel Respigard/Pulmo-Aide veya Acorn II/Pulmo-Aide gibi bir jet nebulizör/kompresör sistemi ile birlikte kullanılabilir.
- Pari eFlow Rapid genel amaçlı elektronik titreşim membran nebulizörü kullanılabilir. eFlow Rapid elektronik nebulizörü ve LC Plus jet nebulizörü arasındaki parite *in vitro* ve *in vivo* olarak gösterilmiştir. LC Plus jet nebulizörü ile karşılaştırıldığında, eFlow Rapid nebulizörü ile üretilen ortalama damlacık boyutu dağılımı bir yetişkin solunum simülör profili kullanılarak aşağıda gösterilmektedir. Kütle medyan aerodinamik çapı (MMAD) eFlow Rapid için $4,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=16) ve LC Plus için $4,6 \pm 0,4 \mu\text{m}$ (n=12) olmuştur. Geometrik standart sapma (GSD) eFlow Rapid için $1,80 \pm 0,11$ ve LC Plus için $2,14 \pm 0,04$ olmuştur. İlaç dağılım hızı eFlow Rapid için $380 \pm 60 \mu\text{g/dk}$ (n=88) ve LC Plus için $93 \pm 16 \mu\text{g/dk}$ (n=40) olmuştur. Dağılan toplam ilaç eFlow Rapid için $567 \pm 62 \mu\text{g}$ ve LC Plus için $570 \pm 80 \mu\text{g}$ olmuştur. Pari eFlow Rapid nebulizörü Pari EasyCare temizleme aksesuarı ile kullanılmalıdır ve temizleme her yedi nebulizasyon çevriminden sonra yapılmalıdır (bir çevrim tek bir PULMOZYME ampulün nebulizasyonu ve bunu takiben Pari eFlow Rapid nebulizör sistemi kullanma talimatına göre temizliği ve dezenfeksiyonu olarak tanımlanır). eFlow Rapid nebulizörün

EasyCare temizleme aksesuarı olmadan kullanımı daha düşük ve daha değişken doz dağılımına yol açabilir.

- Ultrasonik nebulizörler, PULMOZYME'i inaktive edebileceklerinden veya istenmeyen aerosol sunum özelliklerinden dolayı PULMOZYME kullanımı için uygun olmayabilirler.

Nebulizör veya kompresör kullanımı ve bakımı için üretici talimatlarına uyulmalıdır.

Aerosolün tutulması şart değildir.

PULMOZYME ampulleri yalnız tek kullanım içindir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul
Ayazağa Cad. No:4
D/101 Maslak 34396
Sarıyer- İstanbul
Tel: (0212) 366 9000
Faks: (0212) 285 2200

8. RUHSAT NUMARASI

28.03.1996 - 98/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.03.1996

Ruhsat yenileme tarihi: 17.12.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ