

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEPAZEC 550 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etken madde

Rifaksimin.....550 mg

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablette;

Sodyum nişasta glikolat.....13.75mg

Disodyum EDTA..... 6.14 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe renkli, oval şekilli, çentiksiz film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLERa

4.1. Terapötik endikasyonlar

18 yaş ve üzerindeki hastalarda aşıkâr (overt) hepatik ensefalopati epizodlarının tekrarının azaltılmasında ve diyare ağırlıklı irritabl bağırsak sendromunun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktorun önerisine bağılı olarak dozların miktarı ve sıklığı değıştirilebilir.

Önerilen doz:

HEPAZEC 550 mg tablet günde iki kez kullanılır. Klinik yarar ilaçla 6 ay boyunca tedavi sonucunda oluşur. 6 aylık tedavinin dışındaki tedavide hepatik disfonksiyonun ilerlemesi ile ilgili bireysel yarar ve risklerin dengesi düşünölmelidir.

HEPAZEC 550 mg tablet diyare ağırlıklı irritabl bağırsak sendromunda 14 gün boyunca günde üç kez kullanılır. Semptomları tekrarlayan hastalarda iki kez aynı doz rejimi ile tekrar tedavi edilebilir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Yiyeceklerle veya aç karnına alınabilir.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek Yetmezliğı

Böbrek yetmezliğı olan hastalarda rifaksimin uygulanmasına dair klinik veri bulunmamaktadır.

Karaciğer Yetmezliğı

Karaciğer yetmezliğı olan hastalarda, farklı dozaj uygulanmasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon

HEPAZEC'in güvenliliği ve etkililiği 18 yaş altı çocuklarda tespit edilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı ve genç hastalar arasında etkililik ve güvenlilik açısından farklılık göstermediğinden; yaşlılarda farklı dozaj uygulanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Rifaksimine, diğer rifamisinlere veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

Kısmi de olsa intestinal obstrüksiyon veya ağır intestinal ülserasyon lezyonları olan hastalarda HEPAZEC kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Clostridium difficile ilişkili diyare:

Clostridium difficile ilişkili diyare (CDAD), rifaksimin de dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel ilaçlarla rapor edilmiştir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi, kolon normal florasında *C. difficile*'nin aşırı çoğalması ile oluşan değişikliğe sebep olur. CDAD ve psödomembranöz kolit (PMC) ile rifaksimin tedavisinin potansiyel ilişkisi dışlanamaz. *C. difficile*, CDAD'nin gelişmesine katkı sağlayan toksin A ve B'yi üretir. *C. difficile*'nin hipertoksin üreten suşları morbidite ve mortaliteyi artırır ve bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye dirençli olabilir ve kolektomi gerekebilir. CDAD, antibiyotik kullanımını takiben diyare gelişen tüm hastalarda düşünülmelidir. CDAD, antibakteriyel ajanın kullanımından iki ay sonra meydana geldiyse, dikkatlice tıbbi öykü alınmalıdır. Eğer CDAD'den şüpheleniyorsa ya da CDAD doğrulanmışsa; *C. difficile*'ye karşı direkt olarak kullanılmayan fakat kullanımı devam eden antibiyotiğin kesilmesi gerekebilir. Böyle bir durumda CDAD tedavisi için klinikte belirtildiği gibi uygun sıvı ve elektrolit desteği, protein desteği, antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme yapılmalıdır. *Candida albicans*, antibiyotik ile ilişkili diyarenin gelişimine neden olan patojenlerden birisidir ve günlük 1200 mg rifaksimin verilen hastaların %20'sinin fekal örneklerinden *Candida albicans* izole edilmiştir.

İlaca dirençli bakteri gelişimi:

Rifaksimin tedavisi süresince, özellikle uzun süreli tedavi düşünüldüğünde, olası enfeksiyon ve bakteriyel direnç indüksiyonu göz önüne alınmalıdır. Plaseboyla karşılaştırmalı bir çalışmada 6 aylık rifaksimin tedavisini takiben plasebo grubunda herhangi bir vaka görülmezken bu bakteriye karşı etkili olmasına rağmen rifaksimin grubunda 2 *Clostridium difficile* (*C.difficile*) enfeksiyonu vakası gözlenmiştir. Gastrointestinal kanalda anaerobik koşullarda gram negatif ve gram pozitif bakterilerin dirençli mutantlarının seleksiyonunun çok düşük olacağına inanılsa da bu durumun meydana gelmeyeceği kesinlikle dışlanamaz. Bu nedenle hastalarda özellikle uzun süreli rifaksimin tedavisi düşünüldüğü zaman dikkatli olunmalıdır. Rifaksimin ile kısa dönem (5 gün) tedaviden sonra bakteriyel direnç gelişen vakalarda tedavi kesildikten sonra bu

dirençli bakterilerin hızla kaybolduğu gözlenmiştir fakat uzun süreli tedaviler için böyle bir veriye ulaşılamamıştır. Anaerobik bakterilerde, özellikle gram negatif basillerde, rifaksimine karşı yeniden duyarlılık gelişimi anaerobik türlere göre daha uzun sürede gerçekleşmektedir.

Şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği:

Rifaksiminin sağlıklı gönüllülerde güvenli olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte karaciğer sirozu bu ilacın farmakokinetiğini önemli derecede etkiler. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda sistemik maruziyet artmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; karaciğer sirozu hastalarındaki plazma ilaç konsantrasyonu on kata varan oranlarda artış göstermiştir. Ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda gözlenen sistemik maruziyete artış; hayvan toksikoloji çalışmalarında görülmemiştir. MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoru <25 olan hastalar için klinik denemeler sınırlıdır. Bu nedenle şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh C) ve MELD skoru >25 olan hastalarda HEPAZEC dikkatli kullanılmalıdır.

Elektrolit düzensizlikleri:

Rifaksiminin tedavisi esnasında serum sodyum ve potasyum konsantrasyonlarında anlamlı artışlar rapor edilmiştir. Elektrolit düzensizliklerinin hepatik ensefalopati gelişimiyle ilişkili olduğu sirotik hastalarda, bu tür değişiklikler için dikkat edilmesi ve önlem alınması gerekir.

K Vitamini sentezi:

Beş gün boyunca günlük 800 mg dozunda rifaksimin tedavisiyle, fekal *Escherichia coli* sayısında dikkate değer bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bakteri K vitamini sentezi için önemli olduğundan, sirozlu hastalarda zaten bozulmuş olan pıhtılaşma durumu uzun süreli rifaksimin tedavisiyle daha da bozulabilir.

Diğer rifampisin türevleriyle birlikte kullanım:

Mevcut verilerin yetersiz olması nedeniyle ve bağırsak florasında şiddetli bozulmayla birlikte bilinmeyen sonuçlara neden olma potansiyelinden dolayı rifaksiminin diğer rifampisinlerle birlikte kullanılması önerilmez.

Östrojen içeren oral kontraseptiflerle birlikte kullanım:

Her ne kadar çok sık rapor edilmese de, bağırsak florası üzerine etkisinden dolayı oral östrojenik kontraseptiflerin etkinliği rifaksimin kullanımından sonra azalabilir. Eğer östrojen içeriği 50 µg'dan az olan bir oral kontraseptif kullanılacaksa, ek bir kontraseptif önlemin alınması önerilir.

P-Glikoprotein inhibitörleri ile birlikte kullanım:

Rifaksiminin P-Glikoprotein inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı, rifaksimine sistemik maruziyeti önemli derecede artırır. Siklosporin gibi P-glikoprotein inhibitörleri ile eş zamanlı rifaksimin kullanımında dikkatli olmak gereklidir. Hepatik yetmezliği olan

hastalarda; azalmış metabolizmanın potansiyel additif etkisi ve P-glikoprotein inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı, rifaksimine sistemik maruziyeti daha çok artırabilir.

İdrarda renk değişikliği:

Diğer tüm rifamsin türevlerinde olduğu gibi rifaksiminin sistemik absorpsiyonu da ihmal edilebilir düzeydedir (%1'den az). Her ne kadar ilacın absorpsiyonu çok düşük düzeylerde de olsa, hastalar ilaca bağlı olarak idrarda kırmızımsı renk değişikliği olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sistemik bakteriyel enfeksiyon tedavisini başka bir rifampisin türeviyle alan deneklerde rifaksimin kullanımına ilişkin bir deneyim yoktur.

In vitro veriler, rifaksiminin majör sitokrom P- 450 (CYP) ilaç metabolizma enzimlerini (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4) inhibe etmediğini göstermektedir. *In vitro* indüksiyon çalışmalarında rifaksimin CYP1A2 ve CYP2B6'yı indüklememiş fakat CYP3A4'ü zayıf bir şekilde indüklemiştir.

Sağlıklı deneklerde yapılan klinik ilaç etkileşim çalışmalarında, rifaksiminin CYP3A4 substratlarının farmakokinetiğini anlamlı derecede etkilemediği gözlenmiştir. Fakat hepatik yetmezliği olan hastalarda rifaksimin kullanımında sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek sistemik maruziyet görülmektedir. Bu nedenle hepatik yetmezliği olan hastalarda rifaksimin ile eşzamanlı kullanılan CYP3A4 substratlarının (örn. varfarin, anti epileptikler, antiaritmikler, oral kontraseptifler) maruziyeti azalabilir.

Uluslararası normalize oranlarındaki artış ve azalış varfarinden korunan ve rifaksimin reçete edilen hastalarda bildirilmiştir. Birlikte uygulama gerekli ise, uluslararası normleştirilmiş oran rifaksimin eklenecek ya da kesilerek dikkatlice izlenmelidir. Oral antikoagülanların doz ayarlamaları gerekebilir.

Bir *in vitro* çalışmada, rifaksiminin p-glikoprotein (p-gp) orta derecede substratı olduğu ve CYP3A4 ile metabolize edildiği ileri sürülmüştür. Rifaksiminin CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımının rifaksimine sistemik maruziyeti artırıp artırmadığı bilinmemektedir.

Sağlıklı kişilerde, tek doz rifaksimin (550 mg) ile güçlü bir p-glikoprotein önleyici olan siklosporin (600 mg) eş zamanlı uygulanması, rifaksimin C_{maks} ve AUC_{∞} değerlerinde ortalama 83 kat ve 124 kat artış ile sonuçlanmıştır. Sistemik maruziyetteki artışın klinik önemi bilinmemektedir.

In vitro çalışmalarda taşıma sistemleri seviyelerinde meydana gelen potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri incelenmiştir ve bu çalışmalar rifaksimin ile p-gp ve diğer taşıma proteinleri ile atılan diğer bileşikler arasında klinik etkileşimin beklenmediğini ortaya koymaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda özel önerileri destekleyen veriler mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelerde rifaksimin kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir ya da çok kısıtlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

HEPAZEC'in risk/yarar oranı doktor tarafından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeli ve bunun sonucuna göre kullanımına karar verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Rifaksiminin ya da metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirilen çocuklardaki potansiyel risk göz ardı edilemez. Emzirmenin ya da HEPAZEC tedavisinin kesilmesine ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından zararı ve HEPAZEC tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Rifaksiminin insanlardaki üreme yeteneği üzerine etkisi hakkında bir çalışma bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, rifaksiminin üreme yeteneği ve fertilite üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Klinik çalışmalarda baş dönmesi yaptığı rapor edilmiştir fakat bu etki ihmal edilebilir. Bu nedenle araç ve makine kullanırken dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar

Rifaksiminin remisyon gösteren hepatik ensefalopati hastalarındaki güvenliği iki çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalardan bir tanesi; randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışması olan RFHE3001 çalışması ve diğeri de uzun süreli, açık etiketli bir çalışma olan RFHE3002 çalışmasıdır.

RFHE3001 çalışmasında 6 ay boyunca günde 2 kez 550 mg rifaksimın kullanan 140 hasta ile plasebo alan 159 hasta karşılaştırılırken; RFHE3002 çalışmasında 322 hastanın (152 hasta RFHE3001 çalışmasından) % 66'sı 12 ay boyunca, %39'u ise 24 ay boyunca günde 2 kez 550 mg rifaksimın ile tedavi edilmiştir (ortalama maruziyet 512.5 gündür).

Ek olarak, üç destekleyici çalışmada toplam 152 hepatik ensefalopati hastası, 14 gün kadar süreyle günde 600 ila 2400 mg arasında değişen dozlarda rifaksimın tedavisi almıştır.

Aşağıdaki tabloda, plasebo kontrollü RFHE3001 çalışmasından, uzun süreli çalışma olan RFHE3002 çalışmasından ve pazarlama sonrası elde edilen ve rifaksimın ile tedavi edilen hastalarda \geq %5 insidansta ve plasebo alan hastalardan daha yüksek insidansta (\geq %1) ortaya çıkan tüm advers reaksiyonlar gösterilmiştir:

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır: çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 - <1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1000 - <1/100); seyrek (\geq 1/10000 - <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan : Clostridium enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, kandidiyazis
Seyrek : Pnömoni, selülit, üst solunum yolu enfeksiyonu, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Anemi
Bilinmiyor : Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan : Anoreksi, hiperkalemi
Seyrek : Dehidrasyon

Psikiyatrik Hastalıklar

Yaygın : Depresyon
Yaygın olmayan : Konfüzyonal durum, anksiyete, insomnia, hipersomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş dönmesi, baş ağrısı
Yaygın olmayan : Denge bozukluğu, amnezi, konvülsiyon, dikkat bozukluğu, hipoestezi, bellek bozukluğu

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan : Ani sıcak basması
Seyrek : Hipertansiyon, hipotansiyon
Bilinmiyor : Presenkop, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın	: Dispne
Yaygın olmayan	: Plevral efüzyon
Seyrek	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın	: Üst abdominal bölgede ağrı, abdominal şişkinlik, diyare, bulantı, kusma, asit
Yaygın olmayan	: Abdominal ağrı, özofageal varis kanaması, ağız kuruluğu, mide rahatsızlığı
Seyrek	: Konstipasyon

Hepato-biliyer hastalıklar

Bilinmeyen	: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
------------	--

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın	: Kaşıntı, döküntü
Bilinmiyor	: Dermatit, egzema

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın	: Kas spazmı, artralji
Yaygın olmayan	: Miyalji
Seyrek	: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan	: Dizüri, pollaküri
Seyrek	: Proteinüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın	: Periferik ödem
Yaygın olmayan	: Ödem, ateş
Seyrek	: Asteni

Araştırmalar

Bilinmiyor	: Uluslararası Normalizasyon Oranı (INR) anormalliği
------------	--

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan	: Düşme
Seyrek	: Kontüzyon, prosedürel ağrı

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

Aşırı doz vakası rapor edilmemiştir. Seyahat diyaresi olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, 1800 mg/gün'e kadar olan dozlar hastalar tarafından herhangi bir klinik belirti ortaya çıkmadan tolere edilmiştir. Hatta normal bağırsak florasına sahip hastalarda/deneklerde 7 gün süreyle günde 2400 mg dozunda rifaksimin verilmiş ve yüksek doz ile alakalı herhangi bir klinik semptom gözlenmemiştir.

Rifaksimin doz aşımının tedavisinde semptomatik tedavilerin ve uygun destekleyici tedavilerin uygulanması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK

ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İntestinal antiinfektif, antibiyotik

ATC kodu: A07AA11

Etki mekanizması

Rifaksimin, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Rifamisin SV (sodyum tuzu) 'nin yarı-sentetik bir türevidir; rifamisin grubu antibiyotiklerin diğer üyeleri gibi bakteriyel DNA bağımlı RNA polimeraz enziminin beta alt ünitesine geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanır ve sonuç olarak bakteriyel RNA ve protein sentezini inhibe eder. Enzimle geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanma nedeniyle rifaksimin duyarlı bakterilere karşı bakterisittir.

Rifaksiminin antimikrobiyal etki spektrumu geniştir; etki spektrumu, amonyum üreten türler de dâhil olmak üzere, gastrointestinal enfeksiyonlardan sorumlu hem gram-negatif hem de gram-pozitif aerob ve anaerob bakterilerin çoğunu içine alır. Rifaksimin, üre-deaminasyonunu sağlayan bakterilerin bölünmesini ve çoğalmasını inhibe eder. Bu sayede hepatik ensefalopatinin patogeneğinde önemli bir rolü olduğuna inanılan amonyak ve diğer bileşiklerin üretimini azaltır.

Direnç mekanizması

Rifaksimine direnç gelişimi; primer olarak bakteriyel RNA polimeraz ile kodlanan *rpoB* geninde meydana gelen reversibl kromozomal tek basamaklı değişimle gerçekleşir.

Seyahat diyaresine yakalanan hastaların bağırsak florasındaki duyarlılıkta meydana gelen değişiklikleri araştıran klinik çalışmalarda, üç gün boyunca rifaksimin ile tedavi edilen hastaların Gram-pozitif (örn. *enterococci*) ve Gram-negatif (*E.coli*) organizmalarında ilaç direncinin meydana gelmediği tespit edilmiştir. Normal intestinal bakteriyel florada direnç gelişimi, sağlıklı gönüllülerde ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda yapılan; tekrarlayan, yüksek doz rifaksimin tedavisiyle araştırılmıştır. Bu çalışmalarda rifaksimine dirençli suşlar gelişmiştir fakat bu dirençli suşlar stabil kalamamış,

gastrointestinal kanalda kolonize olamamış ve rifaksimine duyarlı suşların yerini alamamıştır. Tedavi kesildiğinde, dirençli suşlar hızla kaybolur.

Deneysel ve klinik veriler, *Mycobacterium tuberculosis* ya da *Neisseria meningitidis*'in suşlarını barındıran hastalarda yapılan rifaksimin tedavisinin, dirence neden olmayacağını göstermektedir.

Duyarlılık

Rifaksimin absorbe olmayan bir antibakteriyel ajandır. Bakterilerin rifaksimine duyarlılık veya dirençlerinin doğru bir şekilde tespitinde *in vitro* duyarlılık testleri kullanılamaz. Günümüzde, rifaksimin için duyarlılık testi yapılmasını gerektirecek klinik bir durumu destekleyen yeterli güncel veri bulunmamaktadır.

Rifaksimin, *in vitro* çalışmalarda, amonyak üreten *Escherichia coli spp*, *Clostridium spp*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides spp*. türleri de dahil olmak üzere pek çok patojen üzerinde incelenmiştir. Gastrointestinal kanaldan çok düşük absorbe olması nedeniyle rifaksimin, *in vitro* duyarlı olmasına rağmen, invazif patojenlere karşı klinik olarak etkili değildir.

Klinik etkinlik

Remisyona girmiş yetişkin hepatik ensefalopati hastalarında günde iki kez verilen 550 mg rifaksimin tedavisinin etkinliği ve güvenliği, bir Faz 3 çalışması olan, 6 aylık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma RFHE3001 ile tespit edilmiştir.

Bu çalışmada 299 hasta, 6 ay boyunca 550 mg rifaksimin (n=140) ya da plasebo (n=159) tedavisi ile randomize edilmiştir. Her iki gruptaki hastaların %90'ından fazlası laktuloz ile beraber tedavi edilmiştir. MELD skoru >25 olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Primer sonlanım noktası, hepatik ensefalopati atağının görüldüğü zaman olarak belirlenmiş ve bu hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. 6 aylık çalışma süresinde, rifaksimin grubundaki 140 hastanın 31'inde (%22) ve plasebo grubundaki 159 hastanın 73'ünde (%46) hepatik ensefalopati atağı görülmüştür. Rifaksimin, plaseboyla karşılaştırıldığında, hepatik ensefalopati atak riskini %58 (p< 0.0001) ve hepatik ensefalopatiyle ilişkili hastaneye yatış riskini %50 (p< 0.013) azaltmıştır.

Rifaksimin tedavisinin uzun dönemdeki etkinliği ve güvenliği, remisyona giren 322 hastada yapılan RFHE3002 çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalara en az 24 ay boyunca günde iki kez 550 mg rifaksimin tedavisi verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 152 tanesi (rifaksimin grubundan 70 kişi, plasebo grubundan 82 kişi) RFHE3001 çalışmasından alınmış ve 170 hasta yeni hasta olarak alınmıştır. Hastaların % 88'inde rifaksimin veya plasebo, laktulozla beraber kullanılmıştır.

Rifaksimin ile 24 ay boyunca yapılan tedavi, (OLE çalışması RFHE3002), hastalarda hepatik ensefalopati atağına karşı korumada veya hastane yükünün azaltılmasında herhangi bir kayba neden olmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sıçanlar, köpekler ve insanlar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalara göre, oral yoldan uygulanan rifaksimin, gastrointestinal kanaldan çok az absorbe olmaktadır (%1'den daha az). Sağlıklı gönüllülerde ve intestinal mukozası zarar görmüş hastalarda (İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı), terapötik dozlarda ve tekrarlayan uygulamalardan sonra; plazmada göz ardı edilebilir düzeylerde rifaksimin tespit edilmiştir. (10 ng/mL'den az). Aynı dozaj rejiminde günde iki kez 550 mg rifaksimin verildiğinde, hepatik ensefalopati hastalarında gözlenen ortalama maruziyet, sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık 12 kat daha fazladır. Yüksek yağlı bir kahvaltı sonrasında 30 dakika içinde rifaksimin kullanımı ile klinik olarak anlamsız bir sistemik absorpsiyon artışı görülmüştür.

Dağılım:

Rifaksimin, insan plazma proteinlerine ortalama düzeyde bağlanır. *In vivo* çalışmalarda 550 mg dozunda rifaksimin kullanıldığında insan plazma proteinine ortalama bağlanma oranı sağlıklı bireylerde % 67.5 ve karaciğer yetmezliği olan bireylerde ise % 62'dir.

Biyotransformasyon:

Feçes örneklerinde yapılan çalışmalarda rifaksimin, değişmemiş olarak bulunmuştur. Bu durum ilacın gastrointestinal kanaldan geçerken çözünmediğini ya da metabolize olmadığını gösterir.

Radyo işaretli rifaksiminin kullanıldığı bir çalışmada; oral yoldan uygulanan rifaksiminin % 0.025'i idrardan elde edilmiştir. Uygulanan dozun <%0.01'i, 25-dezasetil rifaksimin olarak elde edilmiştir ve bu molekül insanlarda tanımlanan tek rifaksimin metabolitidir.

Eliminasyon:

Radyoaktif işaretli rifaksiminle yapılan bir çalışmada, ¹⁴C-rifaksiminin sadece ve tamamen feçesle dışarı atıldığı (kullanılan dozun % 96.9'u) gösterilmiştir. İdrardan elde edilen ¹⁴C-rifaksimin dozu, uygulanan dozun % 0.4'ünü aşmamıştır.

Doğrusallık-Doğrusal olmayan durum:

İnsanların rifaksimine sistemik maruziyetinin oranı ve derecesi, molekülün non-lineer kinetik (doza bağımlı kinetik) özelliğine sahip olduğunu göstermektedir. Bu kinetik, rifaksiminin dissolüsyon-hız limitli absorpsiyon olasılığı ile tutarlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer bozukluğu:

Karaciğer yetmezliği olan hastalardan elde edilen klinik verilere göre, bu hastalardaki sistemik maruziyet sağlıklı gönüllülere göre daha fazladır. Rifaksiminin sistemik maruziyeti, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında; hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan hastalarda 10 kat; orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) olan hastalarda 13 kat ve ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda ise 20 kat

daha yüksektir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda rifaksimine sistemik maruziyetin artması; rifaksiminin gastrointestinal kanaldaki lokal etkisinin ve düşük sistemik biyoyararlanımının yanı sıra sirozlu hastalardan elde edilen rifaksiminin güvenlik verileri ışığında değerlendirilmelidir.

Rifaksiminin etkisi lokal olduğundan, doz ayarlanması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Rifaksiminin farmakokinetiği pediyatrik yaş grubundaki hastalarda araştırılmamıştır. Hepatik ensefalopatinin tekrarının azaltılması ve hepatik ensefalopatinin akut tedavisi çalışmaları, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde yapılmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmaları gibi konvansiyonel çalışmalardan elde edilen prelinik veriler, insanlar için olası tehlikeli bir durum oluşturmamıştır.

Fare embriyofetal büyüme çalışmalarında; 300 mg/kg/gün kadar olan dozlarda (vücut yüzey alanına göre, hepatik ensefalopati için önerilen klinik dozun 2.7 katı) rifaksimin verildiğinde, yavruların normal gelişimini etkilemeyecek şekilde, kemikleşmede hafif ve geçici bir gecikme gözlenmiştir. Tavşanlarda gebelik süresince hepatik ensefalopati için önerilen klinik dozlara benzer dozlarda oral rifaksimin kullanımında; iskelet değişikliklerinin insidansında artış gözlenmiştir. Bu bulguların klinik olarak anlamı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz PH 101

Mikrokristal selüloz PH 200

Sodyum nişasta glikolat

Talk

Gliserol distearat

Kolloidal silikon dioksit

Hipromeloz

Titanyum dioksit

Propilen glikol

Kırmızı demir oksit

Disodyum EDTA

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

56 tabletlik PVC-PE-PVDC/ALU blister ambalajda piyasaya sunulmaktadır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok. No:10

34885 Sancaktepe /İstanbul

Tel: 0216 564 80 00

Faks: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2016/837

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.11.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KULLANMA TALİMATI

HEPAZEC 550 mg film tablet

Ağızdan alınır.

- **Etken Madde:** Her bir film kaplı tablet 550 mg rifaksimin içermektedir.
- **Yardımcı maddeler:** Hidroksipropilmetilselüloz, disodyum EDTA, mikrokristalin selüloz PH 101, mikrokristalin selüloz PH 200, gliserol distearat, kollodial silikon dioksit, sodyum nişasta glikolat, propilen glikol, kırmızı demir oksit, titanyum dioksit, talk içerir.

Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak size reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde bu ilacı kullandığınızı doktorunuza söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek veya düşük** doz kullanmayınız.*

Bu Kullanma Talimatında:

- 1. HEPAZEC nedir ve ne için kullanılır?**
- 2. HEPAZEC'i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
- 3. HEPAZEC nasıl kullanılır?**
- 4. Olası yan etkiler nelerdir?**
- 5. HEPAZEC'in saklanması**

Başlıkları yer almaktadır.

1. HEPAZEC nedir ve ne için kullanılır?

HEPAZEC, 56 adet pembe renkli, oval, çentiksiz film kaplı tablet içeren blister ambalajda sunulmaktadır.

HEPAZEC her bir tablette 550 mg rifaksimin içerir.

HEPAZEC etken madde olarak rifaksimin içerir. HEPAZEC, bağırsağa yerleşen ve hepatik ensefalopati hastalığına neden olan bakterileri ortadan kaldıran bir antibiyotiktir. Hepatik ensefalopati; ani veya kronik karaciğer yetmezliklerinde karaciğerin temizleyemediği zararlı maddelerin kan yoluyla beyine taşınıp ruhsal gerilim, saldırganlık, bilinç bulanıklığı, kas problemleri, konuşmada zorluk ve koma gibi bozukluklara neden olmasıdır. HEPAZEC, karaciğer hastalığı olan yetişkinlerde belirgin hepatik ensefalopati ataklarının tekrarını azaltmak için kullanılır. İshal ağırlıklı karın ağrısı, şişliği ve bağırsak düzeninde değişikliklerle tanımlanan kronik mide-bağırsak bozukluklarının tedavisinde kullanılır.

HEPAZEC tek başına ya da daha yaygın olarak laktuloz içeren bağırsak yumuşatıcı bir ilaçla birlikte kullanılabilir.

2. HEPAZEC'i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

HEPAZEC'i aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

Eğer:

- Rifaksimine, benzer tipteki bir antibiyotiğe (rifampisin ya da rifabutin gibi) ya da ilacın yukarıda belirtilen bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birisine aşırı duyarlılığınız varsa (alerjik olabileceğinizi düşünüyorsanız),
- Rifaksimini; benzer tipteki bir antibiyotik ile (rifampisin ya da rifabutin gibi) birlikte kullanmayınız.

HEPAZEC'i aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ

Eğer;

- HEPAZEC alırken idrarınız kırmızı renk alabilir. Bu durum normaldir.
- Rifaksimin içeren antibiyotik ile tedavi ishale (diyare) sebep olabilir. Bu durum ilacı almayı bıraktıktan aylar sonrasına dek sürebilir. Eğer HEPAZEC tedavisi sırasında ya da tedavi sonrasında ishal meydana gelirse; HEPAZEC almayı kesiniz ve hemen doktorunuza danışınız.
- Karaciğer probleminiz ciddi ise; doktorunuz sizi izlemeye ihtiyaç duyacaktır.
- Doktorunuz serum sodyum ve potasyum düzeyinizdeki değişiklikler için sizi izleyecektir.
- Rifaksimin K vitamini sentezinde rol oynayan *Escherichia coli* isimli bakterinin sayısında azalmaya sebep olabileceğinden, doktorunuz kanınızın pıhtılaşma durumunu izleyecektir.
- Rifaksimini; siklosporin (bağışıklık baskılayıcı bir ilaç), verapamil (kalp-dolaşım ilacı), amiodaron (kalp ritmini düzenleyici bir ilaç) gibi ilaçlarla eş zamanlı kullanırken dikkatli olunuz.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

HEPAZEC'in yiyecek ve içecek ile kullanılması:

Yiyeceklerle birlikte veya ayrı alınması etkisini değiştirmez.

Hamilelik

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Hamileyseniz, hamile olduğunuzu düşünüyorsanız ya da hamile kalmayı planlıyorsanız, HEPAZEC almadan önce doktorunuz ya da eczacınız ile görüşünüz.

HEPAZEC'in doğmamış bebeğe zararı bilinmemektedir. Bu nedenle HEPAZEC hamileyken kullanılmamalıdır.

Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Emzirme

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Rifaksiminin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirme döneminde HEPAZEC'i kullanmayınız.

Araç ve makine kullanımı

HEPAZEC normalde araç ve makine kullanma yeteneğini olumsuz etkilemez fakat bazı hastalarda baş dönmesi yapabilir. Eğer baş dönmesi hissederseniz araç veya makine kullanmayınız.

HEPAZEC'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

HEPAZEC'in içeriğinde bulunan yardımcı maddelere karşı aşırı bir duyarlılığınız yoksa bu maddelere bağlı olumsuz bir etki beklenmez.

HEPAZEC her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı

Eğer aşağıdaki ilaçlardan birini kullanıyorsanız; doktorunuzu bilgilendiriniz:

- Antibiyotikler (enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar)
- Varfarin (kanın pıhtılaşmasını önlemek için kullanılan ilaç)
- Antiepileptikler (epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar)
- Antiaritmikler (anormal kalp atışının tedavisinde kullanılan ilaçlar)
- Siklosporin (bağışıklık baskılayıcı bir ilaç)
- Oral kontraseptifler (doğum kontrol ilaçları)

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

3. HEPAZEC nasıl kullanılır?

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:

HEPAZEC'i her zaman doktorunuzun size söylediği şekilde alınız. Emin değilseniz, doktorunuz veya eczacınız ile kontrol ediniz.

Önerilen doz:

HEPAZEC 550 mg film tablet için önerilen doz günde iki tablettir. 6 aylık kullanım sonrasında doktorunuz tedaviye devam edip etmemeniz için sizi değerlendirecektir.

HEPAZEC 550 mg film tablet ishal ağırlıklı karın ağrısı, şişliği ve bağırsak düzeninde değişikliklerle karakterize kronik mide-bağırsak bozukluklarının tedavisinde 14 gün boyunca günde üç kez kullanılır. Belirtilerinizin tekrarlaması durumunda doktorunuz tedavinizi tekrarlayabilir.

Uygulama yolu ve metodu:

HEPAZEC bir bardak su ile ağızdan alınır.

Değişik yaş grupları:**Çocuklarda kullanımı:**

HEPAZEC'in 18 yaşın altındaki çocuklarda ve adölesanlarda kullanımı önerilmez. HEPAZEC çocuklarda ve adölesanlarda çalışılmamıştır.

Yaşlılarda kullanımı:

HEPAZEC'in yaşlılarda kullanımına dair herhangi bir bilgi yoktur.

Eğer HEPAZEC'in etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.

Kullanmanız gerekenden daha fazla HEPAZEC kullandıysanız:

HEPAZEC'i kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.

HEPAZEC'i kullanmayı unutursanız

Bir dozu atlarsanız, sonraki dozu normal zamanında alınız.

Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.

HEPAZEC ile tedavi sonlandırıldığında oluşabilecek etkiler:

HEPAZEC tedavinizin sonlandırılmasından önce bırakırsanız hastalığınızın belirtileri kötüleşebilir.

4. Olası yan etkiler nelerdir?

Tüm ilaçlar gibi HEPAZEC'in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Yan etkiler aşağıdaki kategoride gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın: 10 hastanın en az 1'inde görülebilir.

Yaygın: 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın 1'inden fazla görülebilir.

Yaygın olmayan: 100 hastanın birinden az, fakat 1000 hastanın 1'inden fazla görülebilir.

Seyrek: 1.000 hastanın birinden az görülebilir fakat 10.000 hastanın 1'inden fazla görülebilir.

Çok seyrek: 10.000 hastanın 1'inden az görülebilir.

Bilinmiyor: Eldeki veriler ile tahmin edilemiyor

Aşağıdakilerden biri olursa, HEPAZEC'i kullanmayı durdurunuz ve DERHAL doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:

Yaygın olmayan:

Yemek borusundaki damarlarda kanama varsa: Özofagus varisi

İlacı kullandıktan sonra şiddetli diyare varsa: Bu bağırsaktaki bir enfeksiyondan kaynaklanabilir.

Sıklığı bilinmeyen:

Aşırı hassasiyet reaksiyonları, hipersensitivite ya da anjiyoödem: Yüzde şişme, boğazda şişme, dilde şişme, yutkunma güçlüğü, kurdeşen ve solumum güçlüğü belirtilerini içerir.

Beklenmeyen bir kanama ya da morarma varsa: Bu, kanama riskini artıran ve kanda pıhtı oluşumunda görev alan hücrelerdeki azalmaya bağlı olabilir.

Bunların hepsi çok ciddi yan etkilerdir. Eğer bunlardan biri sizde mevcut ise, sizin HEPAZEC'e karşı ciddi alerjiniz var demektir. Acil tıbbi müdahaleye veya hastaneye yatırılmanıza gerek olabilir.

Meydana gelebilecek diğer yan etkiler:

Yaygın:

- Karın ağrısı ya da şişkinlik
- Baş dönmesi
- Depresyon hâli
- Baş ağrısı
- Yorgun ya da hasta hissetme
- Bulantı
- Kusma
- İshal
- Karın boşluğunda sıvı birikimi
- Nefes darlığı
- Kas krampları
- Eklem ağrısı
- Ayak bilekleri, ayak ya da parmakların şişmesi
- Döküntü veya kaşıntı

Yaygın olmayan:

- Kendini kararsız hissetmek
- Hafıza kaybı ya da zayıflaması
- Konsantrasyon kaybı
- Dikkat bozukluğu
- Karın bölgesinde ağrı
- Yutakta kanama
- Mide rahatsızlığı
- Kafa karışıklığı
- Kaygı hissi
- Uykulu hissetme
- Zor uyuma
- Ağız kuruluğu
- Ani sıcak basması
- Mantar enfeksiyonları (Örneğin pamukçuk gibi)
- İdrar yolu enfeksiyonları (Örneğin, sistit gibi)
- Kansızlık (Anemi)

- İştah kaybı
- Hiperkalemi (kanda potasyum düzeyi yükselmesi)
- Normalden daha sık idrara çıkmak
- Zorlu veya ağrılı idrar yapma
- Konvülsiyon (kasılma nöbeti)
- Ateş
- Düşme
- Akciğer çevresinde sıvı birikmesi
- Ödem (Vücutta çok fazla sıvı olması nedeniyle yüz, el veya ayakta şişme)
- Kas ağrısı

Seyrek:

- Yaralar
- İdrarda protein görülmesi
- Zatürre de dâhil olmak üzere göğüs enfeksiyonları
- Selülit (Cilt altı dokusu yangısı)
- Üst solunum yolu (ağız, burun, boğaz) enfeksiyonları
- Rinit (Burun içi yangısı)
- Dehidrasyon (Vücutta su kaybı)
- Kan basıncında değişme
- Sabit solunum problemleri (kronik bronşit gibi)
- Halsiz hissetme
- Ameliyat sonrası ağrı
- Kabızlık
- Sırt ağrısı

Bilinmiyor:

- Bayılma veya bayılma hissi
- Deri tahrişi, egzema (kaşıntılı, kırmızılı, kuru cilt)
- Kan testinde görülebilecek şekilde karaciğerin çalışmasında bozukluk
- Kanın pıhtılaşmasındaki değişiklikler (Uluslararası Normalizasyon Oranı (INR) anormalliği)

Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.

Yan etkilerin raporlanması:

Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da 0800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

5. HEPAZEC'in saklanması

HEPAZEC'i çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız. Ambalajı içinde, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra HEPAZEC'i kullanmayınız.

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz HEPAZEC'i kullanmayınız.

Ruhsat sahibi:

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.

No: 10 / 34885 Sancaktepe / İstanbul

Üretim yeri:

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

3. Organize Sanayi Bölgesi Kuddusi Cad.

23. Sok. No:1 Selçuklu / Konya

Bu kullanma talimatı 24.11.2016 tarihinde onaylanmıştır.