

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### Ürünün adı

Endoxan®

### Kalitatif ve kantitatif bileşimi

Endoxan 200 mg

1 adet Endoxan 200 mg enjektabl flakon (toz dolum), aktif madde olarak 213.8 mg siklofosfamid monohidrat (200 mg susuz siklofosfamide eşdeğer) ve ayrıca 90 mg sodyum klorür içerir.

Endoxan 500 mg

1 adet Endoxan 500 mg enjektabl flakon (toz dolum), aktif madde olarak 534.5 mg siklofosfamid monohidrat (500 mg susuz siklofosfamide eşdeğer) ve ayrıca 225 mg sodyum klorür içerir.

Endoxan 1 g

1 adet Endoxan 1 g enjektabl flakon (toz dolum), aktif madde olarak 1.069 g siklofosfamid monohidrat (1 g susuz siklofosfamide eşdeğer) ve ayrıca 450 mg sodyum klorür içerir.

Endoxan Draje

1 adet Endoxan şeker kaplı tablet, aktif madde olarak 53.5 mg siklofosfamid monohidrat (50 mg susuz siklofosfamide eşdeğer) içerir.

### Farmasötik Form (uygulama yolu dahil)

İV enjeksiyon için toz dolum Oral kullanım için draje

#### 4. Klinik Özellikler

##### 4.1. Terapötik Endikasyonlar

Endoxan, aşağıdaki durumlarda, bir kombinasyon kemoterapi rejimi içinde veya monoterapi olarak kullanılır.

Lösemiler: Akut ya da kronik lenfositik veya miyelojen lösemiler

Maliyn lenfomalar: Hodgkin hastalığı, Hodgkin dışı lenfomalar, plasmositoma

Metastaz yapmış veya yapmamış malign solid tümörler: Over Ca, testiküler Ca, meme Ca, küçük hücreli akciğer Ca, nöroblastoma, Ewing sarkoma

Progresif "otoümmün hastalıklar": Örn. romotoid artrit, psoriatik artropati, sistemik lupus eritematoz, skleroderma, sistemik vaskülit (örn. nefrotik sendrom ile), glomerülonefrit (örn. nefrotik sendrom ile), myasthenia gravis, otoimmün hemolitik anemi, cold aglutinin hastalıkları

Organ nakillerinde immünosüpresif tedavi

##### Özel not

Endoxan ile tedavi sırasında, sistit ile birlikte mikro-veya makrohematüri görülür ise durum normale dönünceye kadar Endoxan® tedavisi kesilmelidir.

##### 4.2 Pozoloji ve uygulama metodu

Endoxan sadece deneyimli onkologlar tarafından uygulanmalıdır.

Dozaj her hasta için bireysel olarak saptanmalıdır.

Aşağıdaki doz tavsiyeleri, esas olarak tek başına siklofosfamid ile tedavi (monoterapi) için uygulanır. Benzer toksisiteye sahip diğer sitostatikler ile kombinasyonda bir doz azaltımı gerekebilir veya terapinin uygulanmadığı araların uzatılması düşünülebilir.

Şiddetli hepatik veya renal yetmezlik durumları dozun azaltılmasını gerektirebilir. 3.1-5 mg/100 ml serum bilirubini durumunda %25 oranında ve 10ml/dak.'nın altındaki bir glomerüler filtrasyon hızı halinde %50 oranında doz azaltımı tavsiye" edilir. Siklofosfamid diyalizle vücuttan uzaklaştırılabilir.

Endoxan sabahları uygulanmalıdır; uygulama sırasında veya sonrasında yeterli miktarda sıvı verilmelidir.

Tedavi süreleri ve aralan endikasyona, uygulanan kombinasyon kemoterapi rejimine, hastanın genel sağlık durumuna, laboratuvar parametrelerine ve kan sayımlarının düzelmesine bağlı olacaktır.

Uroprotektör olarak Uromitexan uygulamasına ve yeterli hidrasyonun sağlanmasına dikkat edilmelidir.

Sitostatik ilaçların uygulanmasında ve uygulama öncesinde preparatın hazırlanmasında uyulması gereken güvenlik önlemlerine her zaman riayet edilmelidir.

Başka şekilde önerilmedikçe, aşağıda verilen dozların kullanımı önerilir:

Endoxan 200 mg/500 mg/1g

- \* Yetişkinler ve çocuklarda devamlı uygulama için günde 3-6 mg/kg (120-240 mg/m<sup>2</sup>'ye eşdeğer)
- \* Aralıklı uygulama için, 2-5 gün aralıklarda 10-15 mg/kg (400-600 mg/m<sup>2</sup>'ye eşdeğer)
- \* yüksek doz aralıklı uygulama için,, örn. 20-40 mg/kg (800-1600 mg/m<sup>2</sup>) ve daha yüksek dozlar (örn. kemik iliği nakli öncesi için) 21-28 günlük aralıklarda

Çözeltinin hazırlanması

İzotonik bir çözelti hazırlamak için, flakon içindeki kuru toz maddeye enjeksiyonluk su ilave edilir:

Endoxan Enj. Flakon	200 mg	500 mg	1g
Toz madde miktarı Siklofosfamid (susuz ) içeriği	304 mg 200 mg	760 mg 500 mg	1519 mg 1 g
Enjeksiyonluk su	10 ml	25 ml	50 ml

Flakonlar izotonik bir çözelti oluşturmak için yeterli miktar sodyum klorür ihtiva ettiğinden, maddeyi çözmek için serum fizyolojik kullanılmamalıdır.

Enjeksiyonluk su ilavesinden sonra flakonların iyice çalkalanmasıyla, flakon içeriği kolayca çözülebilir. Eğer madde hemen ve tamamen çözünmüyor ise, flakonun birkaç dakika süreyle, kendi halinde beklemeye bırakılması tavsiye edilir.

Flakon içeriğinin suda çözülmesiyle hazırlanan solüsyon intravenöz uygulama için uygundur (tercihan bir infüzyon şeklinde). Kısa süreli intravenöz infüzyon için, hazırlanmış Endoxan solüsyonu örneğin 500 ml'lik bir toplam hacim oluşturmak üzere Ringer solüsyonu, serum fizyolojik veya dekstroz solüsyonuna ilave edilir.

İnfüzyon süresi, hacme bağlı olarak, 30 dakika ile 2 saat arasında olabilir.

Endoxan şeker kaplı tabletler

Devamlı tedavi için günde 1-4 tablet (50-200 mg): gerekirse daha fazla tablet alınabilir.

#### 4.3 Kontrendikasyonları

Endoxan aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- \* siklofosfamide aşın duyarlılığı bilinen kişilerde,
- \* ciddi kemik iliği fonksiyon yetmezliği olanlarda (özellikle daha önceden sitotoksik ajanlarla ve/veya radyoterapi uygulanmış olan hastalarda),
- \* mesane enflamasyonunda (sistit),
- \* idrar akışı engellendiğinde,
- \* enfeksiyon mevcudiyetinde,
- \* hamilelik ve laktasyon dönemlerinde (bkz. madde 4.6 ),

Notlar:

Tedaviye başlamadan önce; idrar yollarında herhangi bir tıkanıklığın, sistit, enfeksiyonlar ve elektrolit denge bozukluklarının ihtimal dışı bırakılması veya varsa düzeltilmesi gerekir.

Diğer sitostatikler gibi, genelde Endoxan zayıf düşmüş veya yaşlı hastalarda ve daha önceden radyoterapi almış hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Diabetes mellitus, kronik hepatit veya böbrek yetmezliği olanlar gibi, immün sistemi zayıf olan hastalarda da yakın takip gereklidir.

#### 4.4 Özel uyarılar ve kullanım için özel tedbirler

İlgili değil.

#### 4.5 Diğer ilaçlar ile etkileşimler ve diğer etkileşim türleri

Allopurinol veya hidroklorotiazid ile birlikte uygulandığında, sülfonil ürelerin miyelosupresif etkileri ve kan glukozunu düşürücü etkileri artabilir.

Fenobarbital, fenitoin, benzodiazepinler veya kloral hidratın yakın zamanda kullanılmış olması

veya birlikte kullanımları halinde, mikrozomal karaciğer enzim indüksiyonu olasılığına neden olabilir.

Grip aşılardan veya immünosupresif ajanların birlikte kullanımı, aşılarada daha zayıf cevap alınmasına yol açabilir.

Depolarizan adale gevşeticileri (örn. süksinilkolinin halojenli tuzları) ile birlikte uygulanması durumunda; psödokolinesteraz konsantrasyonunda azalma nedeniyle, uzun süreli bir apne gelişebilir.

Kloramfenikol ile bir arada kullanılmam siklofosfamidin yan ömrünün uzamasına ve metabolizasyonunda gecikmeye neden olabilir.

Antrasiklinler ve pentostatin, siklofosfamidin potansiyel kardiyotoksitesini artırabilir. Kardiyotoksik etkide benzer bir artışın, kalp bölgesine uygulanan radyoterapiden sonra siklofosfamid kullanılmaya durumunda da görülebilir olasılığı vardır.

Tek bir vakada akut bir su intoksikasyonu bildirilmiş olduğundan, indometazin ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

#### **4.6 Hamilelik ve emzirme;**

Siklofosfamid tedavisi kadınlarda ve erkeklerde genotip anomalilere neden olabilir.

Hamileliğin ilk üç ayında siklofosfamid kullanımını gerektiren hayati bir endikasyon olması durumunda abortus için medikal konsültasyon zorunludur.

Hamileliğin ilk üç ayından sonra, eğer tedavi ertelenemiyor ise ve hasta hamileliğini sürdürmek istiyorsa, hastaya teratojenik etki riskinin küçük olmakla birlikte mevcut olduğunu bildirmek koşuluyla kemoterapi uygulanabilir.

Kadınlar Endoxan kullanımı sırasında hamile kalmamalıdır. Bu uyarıya rağmen tedavi sırasında gebe kalınmış ise, genetik konsültasyon yapılmalıdır.

Siklofosfamid anne sütüne geçtiğinden, tedavi sırasında anneler bebeklerini emzirmemelidirler.

Endoxan tedavisi uygulanacak olan erkeklere, tedaviden önce, sperm preservasyonu yapmaları için bilgilendirilmelidirler.

Kemoterapi sona erdikten sonra, kadında ve erkekte, gebelik için korunma süresi temeldeki hastalığın prognozuna ve ebeveynlerin çocuk sahibi olma isteklerinin şiddetine bağlıdır.

#### **4.7 Araba ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri:**

Siklofosfamid uygulandığında; bulantı, kusma gibi dolaşımda yetersizliklerle sonuçlanabilecek yan etkilerin olasılığı nedeniyle; hekim, hastanın trafiğe girme veya makine kullanma yeterliliği konusunda özel karar vermelidir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler:**

Endoxan alan hastalarda, birçok durumda geri dönüşümlü olan ve doza bağlı, aşağıdaki yan etkiler görülebilir:

##### Hematolojik yan etkiler:

Her durumda, aşağıdaki yan etkiler dikkate alınmak zorundadır:

- \* hayatı tehdit eden enfeksiyon riskinden dolayı lökositopeni
  - \* kanama riskinden dolayı trombositopeni
  - \* başlangıç değerine göre 2 g/d 100 ml'den daha fazla hemogloblin azalması durumunda anemi
- Lökosit ve trombosit nadirleri normal olarak tedavinin başlamasından bir - iki hafta sonra görülür ve 3 - 4 hafta içinde normale döner.

Diğer miyelosupresif ajanlar ile bir kombinasyon tedavisi doz ayarlamasını gerektirebilir. Lütfen, periyodun başlangıcında kan sayımlarına göre sitotoksik ilaçların dozunun ayarlanması ve sitotoksik ajanların en düşük ayarlanmış dozajı ile ilgili tabloya bakınız.

##### Gastrointestinal yan etkiler:

- \* sık olarak bulantı ve kusma
  - \* seyrek olarak anoreksi, diyare, konstipasyon ve stomatit
- Çok seyrek olarak hemorajik kolit ve ağız içi mukozasında ülserasyonlar

##### Ürogenital kanal:

Endoxan uygulamasından sonra, terapinin neden olduğu sistit, sıklıkla tedavinin kesilmesini gerektiren bir yan etkidir. İdrara itrahından sonra, siklofosfamid ve metabolitleri mesanede, örn. mesane çeperinde ödem, subrotelyal kanamalar, fibroz ile birlikte interstisyel enflamasyonlar ve giderek mesane çeperinde sertleşme gibi değişikliklere yol açar. Başlangıçta sistit sterilidir

fakat sekonder mikrobiyal invazyon görülebilir. Çok az sayıda müteakiben ölümle sonuçlanan hemorajik sistit bildirimi vardır. Renal lezyonlar (özellikle geçmişinde renal fonksiyon yetmezliği olması durumunda), yüksek dozlardan sonra ender bir yan etkidir.

**Not:**

Uromitexan® kullanımı veya kuvvetli hidrasyon, bu ürotoksik yan etkilerin sıklığını ve şiddetini önemli ölçüde azaltabilir.

**Hepatotoksisite:**

Ender olarak, ilgili laboratuvar parametrelerinde (SGOT, SGPT, gamma-GT, alkalin fosfat, bilirubin) bir artış tespiti ile belirlenen, karaciğer fonksiyonlarında azalma bildirilmiştir.

**Kardiyovasküler etkiler:**

Sitotoksik ilaçların neden olduğu sekonder kardiyomiyopati için, özellikle yüksek doz siklofosamid (120-140 mg/kg) kullanımından sonra bildirimler olmuştur. Ayrıca, kalp bölgesine uygulanan radyoterapiden sonra ve antrasiklin veya pentostatin ile birlikte kullanımlarda, siklofosamidin, kardiyotoksisitesinde artış olduğuna dair bazı işaretler mevcuttur.

**Sekonder tümörler:**

Sitotoksik terapilerle genelde olduğu gibi, siklofosamid ile tedavi, geç sekeller olarak, sekonder tümör ve prekürsörleri için de risk taşıyabilir. İdrar yollarında kanser gelişme riskinin yanı sıra, kısmen akut lösemiler geliştiren miyelodiplastik değişimler de artış olur. Hayvan çalışmaları, yeterli Uromitexan® kullanımı ile mesane kanseri riskinin önemli ölçüde azalabileceğini kanıtlamıştır.

**Diğer advers etkiler:** Sık bir yan etki olan alopesi genellikle reversibldir. Avuç içlerinde, tırnaklarda ve ayak tabanlarında pigment değişimleri de bildirilmiştir.

Ayrıca, aşağıdaki yan etkiler gözlenmiştir:

- \* bazen irreversibl olabilen ve azospermi veya kalıcı oligospermi ile sonuçlanabilen, spermatogenez yetmezliği; seyrek olarak, amonere ile sonuçlanabilen, yani irreversibl olabilen, ovülasyon bozuklukları
- \* interstisyel pnömoni, kronik interstisyel akciğer fibrozu
- \* hiponatremi ve su retansiyonu ile birlikte SIADH (yetersiz ADH sekresyonu sendromu, Schwarz-Bartter sendromu)
- \* cilt ve mukoz membranlarda enflamasyonlar
- \* aşırı duyarlılık reaksiyonları (şoka kadar giden birkaç vaka dahil)
- \* geçici bulanık görme ve baş dönmesi vakaları

**Notlar:**

Antiemetiklerin zamanında uygulanmasına ve ağız hijyenine titizlikle dikkat edilmelidir. Tedavi sırasında düzenli kan sayımları yapılmalıdır (başlangıç tedavisinde 5-7 günde bir, lökosit sayısı milimetreküpte 3000'in altına düştüğünde ise 2 günde bir ve hatta her gün yapılmalıdır. Uzun süreli tedavilerde, iki haftada bir yapılan kan sayımları genellikle yeterlidir. Eritrosit mevcudiyeti açısından idrar sedimenti düzenli olarak kontrol edilmelidir.

#### **4.9 Doz aşımı**

Siklofosamidin herhangi bir spesifik antidotu bilinmediğinden, her kullanımında büyük dikkat gösterilmelidir. Siklofosamid diyaliz edilebilir. Bu nedenle, herhangi bir intihar amaçlı veya kaza ile doz aşımı veya intoksikasyon durumunda hemen hemodializ uygulanması tavsiye edilir. Diyalizatta metabolize olmamış siklofosamidin konsantrasyonundan 78 ml/dak.'lık bir diyaliz klerensi hesaplanmıştır (normal renal klerens 5-11 ml/dak. civarındadır). Bir diğer çalışma grubu 194 ml/dak.'lık bir değer bildirmiştir. 6 saat diyalizden sonra, uygulanan siklofosamid dozunun %72'si diyalizatta bulunmuştur. Doz aşımı durumunda, diğer reaksiyonlar arasında myelosupresyon ve daha çok lökositopeni beklenir/ Myelosupresyonun şiddeti ve süresi doz aşımının derecesine bağlıdır. Kan sayımı kontrollerinin sık olarak yapılması ve hastanın izlenmesi gerekir. Eğer nötropeni gelişirse, enfeksiyon profilaksisi yapılmalı ve enfeksiyon gelişmişse antibiyotiklerle yeterli şekilde tedavi edilmelidir. Eğer trombositopeni gelişirse, ihtiyaca göre trombosit takviyesi sağlanmalıdır. Herhangi bir ürotoksik etkiden kaçınmak için, Uromitexan® (mesna) ile. sistit profilaksisi yapılması esastır.

**Not:**

Eğer bir siklofosamid çözeltisi istemeyerek ven dışına enjekte edilir ise, genellikle sitostatik doku hasarı için bir tehlike yoktur. Çünkü siklofosamid karaciğerde biyolojik olarak aktive edilmeden önce, böyle bir hasar yapması beklenmez. Çözeltinin damar dışına kaçması halinde hemen infüzyon durdurulmalı ve yerleştirilen kanül ile damar dışına çıkan solüsyon (paravasat) aspire edilmeli, bölge serum fizyolojik ile yıkanmalı ve o ektrimite hareketsiz hale

getirilmelidir.

## 5. Farmakolojik özellikler

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Siklofosfamid okzasofosforinler grubundan bir sitostatiktir ve kimyasal olarak azotlu hardal bileşiklerine benzemektedir. Siklofosfamid in vitro olarak inaktiftir ve mikrozomal enzimlerle karaciğerde 4-hidroksisiklofosfamide (tautomeri olan aldofosfamid ile denge halinde) dönüşerek aktive olur. Siklofosfamidin sitotoksik etkisi alkilenmiş metabolitleri ve DNA arasındaki etkileşmeye dayanır. Bu alkilasyon DNA zincirinde ve DNA-protein çapraz bağlarında kırılma ve bağlanmalarla sonuçlanır. Hücre siklusunda, G2 fazından geçiş gecikir. Sitotoksik etki hücre siklusu için spesifik değildir fakat hücre siklusunu için spesifiktir. Diğer alkilleyici ajanlarla olduğu gibi, özellikle ifosfamid gibi yapısal olarak ilgili sitostatikler ile çapraz-rezistans olasılığı gözardı edilemez.

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

Siklofosfamid gastrointestinal kanaldan hemen hemen tam olarak absorbe edilir. İnsanda, radyoaktif işaretli siklofosfamidin tek intravenöz enjeksiyonunu takiben, siklofosfamidin ve metabolitlerinin plazma konsantrasyonları 72 saate kadar izlenebilir seviyelerde ise de, 24 saat içinde önemli bir düşme göstermektedir. İn vitro olarak inaktiftir ve in vivo koşullarda aktif forma dönüşür. Siklofosfamidin ortalama serum yarı ömrü yetişkinler için 7 saat ve çocuklar için 4 saattir. Siklofosfamid ve metabolitlerinin başlıca atılım yolu böbreklerdir. İV ve oral dozlardan sonra kan seviyeleri biyoeşdeğerliği göstermektedir.

### 5.3 Prelinik emniyet verileri

*Akut toksisite:*

Diğer sitostatikler ile mukayese edildiğinde, siklofosfamidin akut toksisitesi nispeten düşüktür. Bu husus farelerde, kobaylarda ve köpeklerde yapılan deneylerde kanıtlanmıştır. Tek bir İV enjeksiyondan sonra, sıçanda LD<sub>50</sub> 160 mg/kg, fare ve kobaylarda 400 mg/kg, tavşanda 130 mg/kg ve köpekte 40 mg/kg civarındadır.

*Kronik toksisite*

Toksik dozların kronik uygulaması, nekroz ile takip edilen yağlı dejenerasyon olarak kendini gösteren hepatik lezyonlara yol açmıştır. Hepatotoksik etkiler için eşik tavşanlarda 100 mg/kg ve köpeklerde 10 mg/kg olmuştur.

Hayvan deneylerinde, siklofosfamid ve aktif metabolitleri mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etkiler göstermiştir.

## 6. Farmasötik özellikler

### 6.1 Eksipyanların listesi. Diğer bileşenler

Endoxan 200 mg; 500 mg; 1 g enjeksiyonluk flakonlar:

Sodyum klorür

Endoxan şeker kaplı tabletler:

Gliserin, magnezyum stearat, talk, montan glikol mumu, polisorbata, karboksimetilselüloz sodyum, povidon 25, polietilen glikol 35000, boyar madde E 171.

### 6.2 Önemli geçimsizlikler

Benzil alkol ihtiva eden çözeltiler siklofosfamidin stabilitesini azaltabilir.

### 6.3 Raf ömrü

Endoxan 200 mg / 500 mg / 1 g enjektabl flakonlar:

3 yıl

Endoxan şeker kaplı tabletler:

5 yıl

### 6.4 Muhafaza için özel tedbirler

Endoxan + 25° C üzerinde saklanmamalıdır.

Su ile çözüldükten sonra çözelti 24 saat içinde kullanılmalıdır (+ 8° C'nin üzerinde saklanmamalıdır).

Endoxan, ambalaj üzerinde verilen son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır. Endoxan toz flakonun nakliyesi ve depolanması sırasında, sıcaklık etkileri aktif bileşen siklofosfamidin erimesine yol açabilir. Erimiş madde içeren flakonlar görünüş olarak diğerlerinden kolaylıkla ayırt edilebilirler: erimiş siklofosfamid berrak veya sarımsı viskoz bir likittir (genellikle flakonda birleşik faz veya damlacıklar halinde bulunur). İçeriği erimiş olan flakonlar kullanılmamalıdır.

## **6.5 Ambalajın özelliği ve muhteviyatı**

### **Endoxan flakonlar:**

*Enjeksiyonluk flakonlar* DTN standartlarına uygun, renksiz cam borudan çekilmiş (Endoxan® 200 mg) ve renksiz üfleme ile kalıplanmış (Endoxan® 500 mg, 1 g), farklı kapasitelerde (10 ml, 15 ml, 50 ml, 75 ml) tip III (alternatif olarak tip I) cam şişelerdir.

*Tıplar* mesela Helvoet Pharma'nın, tip FM 157/1 gri bromobutil kauçuktan yapılmıştır.

*Flip-off kapaklar*, ürünle temas etmeyen alüminyum kapaklardır.

### **Endoxan Drajeler:**

*Alüminyum folyo*: 20 µm kalınlıkta, bir yüzü mat, sert, düz, ısı ile PVC'ye veya PVDC kaplı PVC (her m<sup>2</sup> de 9 g kaplı) folyoya yapışabilen.

*PVC/PVDC folyo*: transparan, 200 µm kalınlıkta, her m<sup>2</sup> için 40 g PVDC ile kaplı PVC

### **Ambalaj boyutları:**

Kaplı tabletler 50, 200, 500, 1000

200 mg'lık flakon 10 ve 50

500 mg'lık flakon 1

1 g'lık flakon 1

Hastane ambalajları

Bu takdim şekillerinin hepsi her ülkede bulunmamaktadır.

## **6.6 Kullanım talimatları**

**Endoxan'ın uygulama için hazırlanması ve uygulanmasında her zaman, sitotoksik ajanlarla çalışma sırasında alınması gereken emniyet önlemlerine uyulmalıdır.**

## **7. Reçeteli ve reçetesiz satış şekli**

Reçete ile satılır.

## **8. Ruhsat sahibinin**

**Adı:** Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.

**Adresi:** Cendere Yolu, Pıral Keçeli Bahçesi 80670 Ayazağa-İSTANBUL

**Tel :** (0212) 289 22 00/ 16 Hat

**Fax :** (0212) 289 02 61

## **9. Ruhsat tarih - no**

## **10. Üretim Yerinin:**

**Adı:** Baxter Oncology GmbH Almanya adına

**EI Laboratori INDUSTRIAS**

**FARMACEUTTCAS ALMIRALL PRODESFARMA SL**

**Adresi :** İspanya