

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİOMENT®-BID 200 mg/28 mg oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

### 2. KALİTATİF VE KANİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 5 mL’de:

Amoksisilin (Amoksisilin trihidrat olarak)	200 mg
Klavulanik asit (Potasyum klavulanat olarak)	28,5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Her 5 mL’de:

Asesulfam potasyum (Sunett)	15 mg
-----------------------------	-------

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

Beyaz-beyazımsı renkte, karakteristik kokulu, serbest akıcı, ince toz görünümündedir.

Sulandırıldığında beyazımsı renkte, karakteristik kokulu süspansiyon görünümündedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

BİOMENT®, lokal resmi antibiyotik reçeteleme kılavuzları ve duyarlılık verilerine uygun olarak kullanılmalıdır.

BİOMENT®, aşağıdaki sistemlerde amoksisiline dirençli beta laktamaz üreten suşların neden olduğundan şüphelenilen bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir. Diğer durumlarda sadece amoksisilin düşünülmelidir.

- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (KBB dahil): Tekrarlayan tonsillit, akut bakteriyel sinüzit, akut otitis media.
- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: Kronik bronşitin akut alevlenmeleri, lobar pnömoni ve bronkopnömoni, toplum kökenli pnömoni.
- Üriner Sistem Enfeksiyonları: Sistit, üretrit, piyelonefrit ve kadın genital sistem enfeksiyonları, gonore.
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: Özellikle selülit, hayvan ısırıkları.
- Dental enfeksiyonlar: Yaygın selülit ile birlikte şiddetli diş apseleri.
- Kemik ve Eklem Enfeksiyonları: Özellikle osteomiyelit

BİOMENT®’e duyarlılık, coğrafya ve zamana göre değişecektir. Mevcut ise lokal duyarlılık verilerine danışılmalı ve gerektiğinde mikrobiyolojik örneklem ve duyarlılık testleri yapılmalıdır.

Duyarlı organizmaların listesi Farmakodinamik Özellikler bölümünde verilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Amoksisiline duyarlı organizmaların BİOMENT®’e duyarlı beta-laktamaz üreten organizmalar ile birlikte, neden olduğu karma enfeksiyonlar BİOMENT® ile tedavi edilebilir. Bu enfeksiyonlar beta laktamazlara dirençli başka bir antibiyotiğin ilave edilmesini gerektirmez.

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozlar, her bir bileşen olarak belirtilen dozlar dışında, amoksisilin/klavulanik asit içeriğine göre tanımlanır.

Bir enfeksiyonu tedavi etmek için seçilen BİOMENT® dozu için aşağıdaki maddeler dikkate alınmalıdır:

- Beklenen patojenler ve bu patojenlerin antibakteriyel ajanlara karşı olası duyarlılıkları (bkz. Bölüm 4.4)
- Enfeksiyonun ciddiyeti ve bölgesi
- Aşağıda belirtildiği gibi hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonu

Gerektiğinde BİOMENT®'in alternatif formlarının (örn. farklı amoksisilin/klavulanik asit oranları içerenlerin) kullanılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

40 kg altı olan çocuklar için bu BİOMENT® formülü, aşağıda önerildiği gibi uygulandığında günlük toplam 1.000-2.800 mg amoksisilin/143-400 mg klavulanik asit sağlamaktadır. Eğer günlük daha yüksek amoksisilin dozunun gerekli olduğu düşünülürse, yüksek günlük klavulanik asit dozlarının uygulamasından kaçınmak için başka bir amoksisilin/klavulanik asit ürün formunun seçilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Tedavinin süresi hastanın yanıtına göre belirlenmelidir. Bazı enfeksiyonlar (örn. osteomyelit) daha uzun tedavi süreleri gerektirir. Tedavi, inceleme yapılmadan 14 günden fazla uzatılmamalıdır (uzatılmış tedavi için bölüm 4.4'e bakınız).

Yetişkinler ve 40 kg veya üzerinde olan çocuklar BİOMENT®'in yetişkinler için olan formülasyonu ile tedavi edilmelidir.

### < 40 kg olan çocuklarda

- İkiye bölünmüş dozlar halinde verilen 25 mg/3,6 mg/kg/gün ile 45 mg/6,4 mg/kg/gün;
- Bazı enfeksiyonlarda (otitis media, sinüzit ve alt solunum yolu enfeksiyonları) ikiye bölünmüş dozlar halinde verilen 70 mg/10mg/kg/gün'e kadar uygulama düşünülebilir.

Çocuklar amoksisilin/klavulanik asit tabletleri veya süspansiyonları ile tedavi edilebilir. 6 yaş ve altı çocuklar tercihen süspansiyon ile tedavi edilmelidir.

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 45 mg/6,4 mg/kg'dan daha yüksek dozlarla ilgili amoksisilin/klavulanik asit 7:1 formülasyonları için klinik veri bulunmamaktadır.

2 aylıktan küçük hastalar için amoksisilin/klavulanik asit 7: 1 formülasyonları hakkında klinik veri mevcut değildir. Bu nedenle bu popülasyon için doz önerisinde bulunulmamalıdır.

### Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde 2 kez alınır. Tedavi süresi, endikasyona uygun olmalı ve tedavi gözden geçirilmeden 14 günü aşmamalıdır.

**Uygulama şekli:**

Oral kullanım içindir. Gastrointestinal intolerans potansiyelini en aza indirmek ve amoksisilin/klavulanik asit absorpsiyonunu optimize etmek için yemek başlangıcında alınmalıdır.

**BİOMENT® süspansiyonun hazırlanması:**

BİOMENT® toz halindedir, bu yüzden ilk önce sulandırmak gerekir.

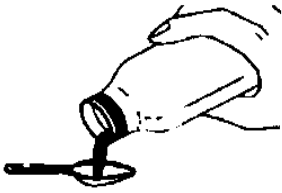
BİOMENT®'i sulandırmak için aşağıdaki talimatları takip ediniz:

Tüm toz serbestçe akana kadar şişeye hafifçe vurunuz.

1. BİOMENT® hazırlamak için önce şişe üzerindeki işaret çizgisinin yarısına kadar su ekleyiniz ve tozu süspansiyon haline getirmek için şişeyi iyice çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).



2. İlk sulandırılıştta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendiriniz.
3. Kalan suyu (1/2) şişe üzerindeki işaretli çizgiye kadar doldurunuz ve şişeyi yeniden çalkalayınız
4. Süspansiyon 5 mL'lik ölçü kaşığı ile uygulanabilir.



Her dozdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Kullanım sonrası şişeyi hemen ve sıkıca kapatınız.

Sulandırılmış toz 25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

Sulandırılan süspansiyon 2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalı ve 7-10 gün içinde kullanılmalıdır.

Buzluğa koyulmamalıdır ve dondurulmamalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi (CrCl) 30 mL/dak üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Kreatinin klerensi (CrCl) 30 mL/dak altında olan çocuklarda BİOMENT® kullanımı tavsiye edilmemektedir çünkü doz ayarlaması için herhangi bir öneri mevcut değildir.

Böbrek fonksiyonu gelişmemiş olan bebeklerde BİOMENT® kullanımı tavsiye edilmemektedir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Henüz doz ayarlamasına temel teşkil edecek yeterli veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 45 mg/6,4 mg/kg'dan daha yüksek dozlarla ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

2 aylıktan daha küçük hastalar için klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu popülasyonda doz önerilerinde bulunulamamaktadır.

**Geriatrik popülasyon:**

Herhangi bir doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmemektedir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin maddelere, penisilinlerden herhangi birine ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

BİOMENT® diğer beta-laktamlara karşı (örn. sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) aşırı duyarlılık hikayesi (örn. anafilaksi) olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde BİOMENT®'e bağlı sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8).

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

BİOMENT® ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin sefalosporin ve diğer beta laktam ajanlara karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen öldürücü aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar dahil) bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilecek ciddi bir alerjik reaksiyon olan Kounis sendromuna da ilerleyebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse BİOMENT® tedavisi bırakılmalı ve uygun alternatif bir tedavi başlanmalıdır.

İlaç kaynaklı enterokolit sendromu (DIES) daha çok amoksisilin/klavulanik asit alan çocuklarda bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). DIES, alerjik deri ve solunum semptomlarının yokluğunda başlıca semptomu uzun süreli kusma (ilaç uygulamasından 1-4 saat sonra) olan alerjik bir reaksiyondur. Diğer semptomlar karın ağrısı, diyare, hipotansiyon veya nötrofili ile birlikte lökositozdan oluşabilir. Şoka kadar ilerleyen ciddi vakalar görülmüştür.

Bir enfeksiyonun amoksisiline duyarlı organizma/organizmalara bağlı olduğu kanıtlanırsa, resmi kılavuzlara göre amoksisilin/klavulanik asitten amoksisiline geçiş göz önünde bulundurulmalıdır.

BİOMENT®'in bu formu, klavulanik asit inhibisyonuna duyarlı beta laktamazların aracılık etmediği beta laktam ajanlara dirençli, olası patojenlerin yüksek riski söz konusu ise

kullanıma uygun değildir. Bu form penisiline dirençli *S. pneumoniae* tedavisinde kullanılmamalıdır.

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Amoksisilin kullanımını takiben görülen kızamık benzeri döküntü enfeksiyöz mononükleoz ile ilişkili olabileceğinden, eğer enfeksiyöz mononükleoza ilişkin bir şüphe var ise BİOMENT® tedavisinden kaçınılmalıdır.

Amoksisilin ile eşzamanlı olarak allopurinol kullanılması alerjik cilt reaksiyonu olasılığını arttırabilir.

Uzun süreli kullanım zamanla duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına neden olabilir.

Tedavinin başında püstüllerle birlikte ateşli bir genel eritemin oluşması akut jeneralize eksantematoz püstülozun (AGEP) bir semptomu olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyon BİOMENT®'in tedavisinin sonlandırılmasını gerektirir ve daha sonraki amoksisilin kullanımını kontrendike hale gelir.

Amoksisilin/klavulanik asit karaciğer fonksiyon bozukluğu bulgusu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.8).

Karaciğer olayları daha çok erkeklerde ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedaviyle ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda nadiren bildirilmiştir. Tüm popülasyonlarda belirti ve semptomlar, genellikle tedavi sırasında ya da tedaviden kısa süre sonra ortaya çıkar ancak bazı vakalarda tedavinin kesilmesinin ardından birkaç haftaya kadar belirgin hale gelmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşlüdür. Hepatik olaylar ciddi olabilir ve son derece nadir koşullarda ölümler bildirilmiştir. Bunlar hemen her zaman altta yatan ciddi hastalığı olanlarda ya da eşzamanlı olarak karaciğer üzerinde etkili olma potansiyeli bilinen ilaçları kullananlarda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Amoksisilin dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, antibiyotiğe bağlı kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edici boyuta kadar uzanabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, herhangi bir antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında ishal olan hastalarda bu teşhisin değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotiğe bağlı kolit gözleendiğinde, amoksisilin/klavulanik asit tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi sırasında renal, hepatik ve hematopoetik fonksiyon dahil, organ sistem fonksiyonlarında periyodik değerlendirme tavsiye edilir.

Amoksisilin/klavulanik asit alan hastalarda protrombin zamanında uzama nadiren bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete edildiğinde uygun şekilde izlenmesi gereklidir. İstenilen antikoagülasyon düzeyini sürdürebilmek için oral antikoagülan dozunda ayarlama yapılması gerekebilir. (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz, böbrek bozukluğunun derecesine uygun şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Azalmış idrar çıkışı olan hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri (akut renal hasarı da içeren) görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalürisi olasılığını azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilebilir. Mesane kateteri olan hastalarda, düzenli olarak açıklık kontrolü yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 ve 4.9).

Amoksisilinle tedavi sırasında idrarda glukozun arandığı testler yapıldığında, enzimatik glukoz oksidaz yöntemleri kullanılmalıdır, çünkü enzimatik olmayan yöntemlerde yalancı pozitif sonuçlar görülebilir.

BIOMENT® içindeki klavulanik asit varlığı, kırmızı hücre membranlarınca IgG ve albüminin spesifik olmayan bağlanmasına neden olarak yalancı pozitif Coombs testine yol açabilir.

Amoksisilin/klavulanik asit alan ve daha sonra *Aspergillus* enfeksiyonunun bulunmadığı saptanan hastalarda Bio-Rad Laboratuvarları Platelia *Aspergillus* EIA testi kullanıldığında pozitif test sonuçları bildirilmiştir. Bio-Rad Laboratuvarları Platelia *Aspergillus* EIA testi ile *Aspergillus*-dışı polisakkaridler ve polifuranozlar arasında çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle amoksisilin/klavulanik asit alan hastalardaki pozitif test sonuçları dikkatli yorumlanmalı ve başka tanı yöntemleriyle doğrulanmalıdır.

Bu tıbbi ürün potasyum içerir. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Süspansiyon formundaki BIOMENT®'in kullanımı sırasında renginde hafifçe sararma görülebilir. Bu durumun ilacın etkililiği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilin renel tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin BIOMENT® ile birlikte kullanımı amoksisilin kan seviyelerinin artışına ve kanda bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, bu durum klavulanik asit için görülmez.

##### Allopurinol

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve amoksisilin/klavulanik asitin birlikte kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

##### Oral kontraseptifler

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi BIOMENT®, bağırsak florasını etkileyebilir. Bu durum östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.

##### Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri etkileşim raporlanmadan pratikte yaygın olarak kullanılmıştır. Buna karşın, literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve bir kür amoksisilin tedavisi verilen bazı hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerinde seyrek olarak yükselme görülen vakalar bildirilmiştir. Eğer birlikte kullanılması gerekli ise, amoksisilin kullanımının başlatılması veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR

değeri dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8)

#### Metotreksat

Penisilinler metotreksatın atılımını azaltabilir ve bu da toksisitede potansiyel bir artışa neden olur.

#### Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil alan hastalarda, oral amoksisilin ve klavulanik asit başlatılmasını takiben aktif metabolit mikofenolik asidin doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50'lik bir azalma bildirilmiştir. Doz öncesi düzeydeki değişim, genel mikofenolik asit maruziyetindeki değişimleri doğru şekilde temsil etmeyebilir. Bu nedenle, mikofenolat mofetil dozunda bir değişiklik graft fonksiyon bozukluğuna ilişkin klinik kanıt yokluğunda normalde gerekli olmamalıdır. Bununla birlikte, kombinasyon sırasında ve antibiyotik tedavisinden kısa süre sonra yakın klinik takip yürütülmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Yukarıda verilen bilgiler pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi BİOMENT®, bağırsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır. Bu nedenle tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, / embriyonal / fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda gebelik sırasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımına ilişkin kısıtlı veriler, artmış konjenital malformasyonlar riskine işaret etmemektedir.

Preterm, prematüre fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, BİOMENT®'in profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

BİOMENT®'in iki etkin maddesi de anne sütüne geçer (klavulanik asitin anne sütü alan süt çocukları üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur). Dolayısıyla anne sütüyle beslenen süt çocuklarında ishal ve mukoz mebranlarda mantar enfeksiyonu olasılığı vardır, bu

nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Sensitizasyon olasılığı göz önüne alınmalıdır. Emzirme döneminde amoksisilin/klavulanik asit sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Oral ve parenteral yolla verildiği hayvanlar (fare ve sıçanlar) üzerinde yapılan reproduktif çalışmalarda, amoksisilin/klavulanik asit teratojenik etki göstermemiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Amoksisilin/klavulanik asitin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Buna karşın, araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örneğin, alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülsiyonlar) oluşabilir (bkz. Bölüm 4.8).

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

En çok bildirilen advers ilaç reaksiyonları ishal, bulantı ve kusmadır.

Amoksisilin/klavulanik asit ile yapılan klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen ve MedDRA sistem organ sınıfına göre ayrılan advers ilaç reaksiyonları aşağıda listelenmektedir.

İstenmeyen etkilerin meydana gelme sıklıklarına göre sınıflandırılması için aşağıdaki terminolojiler kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın:	Mukokütanöz kandidiyazis
Bilinmiyor:	Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek:	Geri dönüşümlü lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni
Bilinmiyor:	Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi, kanama ve protorombin zamanında uzama <sup>1</sup>

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları<sup>8</sup>**

Bilinmiyor:	Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri sendrom, aşırı duyarlılık vaskülit
-------------	--

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan:	Baş dönmesi, baş ağrısı
Bilinmiyor:	Geri dönüşümlü hiperaktivite, konvülsiyonlar <sup>1</sup> , aseptik menenjit

### **Kalp hastalıkları**

Bilinmiyor:	Kounis sendromu
-------------	-----------------



### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın:	Diyare, bulantı <sup>2</sup> , kusma
Yaygın olmayan:	Sindirim güçlüğü
Bilinmiyor:	Antibiyotiğe bağlı kolit <sup>3</sup> İlaça bağlı enterokolit sendromu (DIES) Akut pankreatit Siyah tüylü dil (dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması) Dişte renk değişikliği <sup>9</sup>

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın olmayan:	AST ve/veya ALT değerlerinde yükselme <sup>4</sup>
Bilinmiyor:	Hepatit <sup>5</sup> ve kolestatik sarılık <sup>5</sup>

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları<sup>6</sup>**

Yaygın olmayan:	Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker
Seyrek:	Eritema multiforme
Bilinmiyor:	Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, bülloz döküntülü dermatit ve akut jeneralize ekzantematöz püstüller (AGEP) <sup>1</sup> , eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS), Lineer Ig A hastalığı

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor:	İnterstisyel nefrit, kristalüri (akut renal hasarı da içeren) <sup>7</sup>
-------------	--

<sup>1</sup> bkz. Bölüm 4.4

<sup>2</sup> Bulantı çoğu kez daha yüksek oral dozlarla ilişkilendirilir. Gastrointestinal reaksiyonlar belirginse, bunlar amoksisilin/klavulanik asit yemekle birlikte alınarak azaltılabilir.

<sup>3</sup> Psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil (bkz. Bölüm 4.4)

<sup>4</sup> Beta-laktam sınıfı antibiyotikler ile tedavi edilmiş hastalarda AST ve/veya ALT'de orta düzeyde artış bildirilmekle birlikte bu bulguların anlamı bilinmemektedir.

<sup>5</sup> Bu olaylar diğer penisilinler ve sefalosporinler ile not edilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4.)

<sup>6</sup> Herhangi bir aşırı duyarlılık dermatit reaksiyonu meydana gelirse tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4)

<sup>7</sup> bkz. Bölüm 4.9

<sup>8</sup> bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4

<sup>9</sup> Çocuklarda çok nadir olarak yüzeysel dişte renk değişikliği bildirilmiştir.

Genellikle fırçalama ile giderildiğinden, iyi bir ağız hijyeni ile dişte renk değişimini önlemeye yardımcı olabilir.

### **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**

##### Doz aşımı belirtileri ve bulguları:

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ile elektrolit dengesinin bozulması açıkça görülebilir. Bazı olgularda, böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir.

Amoksisilinin, çoğunlukla yüksek dozların intravenöz uygulamasından sonra, mesane kateterlerinde yoğunlaştığı bildirilmiştir. Düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

##### Entoksikasyon tedavisi:

Gastrointestinal semptomlar, su/ elektrolit dengesine dikkat edilerek, semptomatik olarak tedavi edilebilir.

BİOMENT® dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Beta-laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları  
ATC kodu: J01CR02

##### Etki mekanizması:

Amoksisilin, bakteriyel hücre çeperinin integral yapısal bir bileşeni olan bakteriyel peptidoglikan biyosentetik yolağında bir ya da daha fazla enzimi (sıklıkla penisilin bağlayan proteinler, PBP'ler olarak adlandırılan) inhibe eden yan sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu hücre çeperinin zayıflamasına yol açar ki bunu genellikle hücre lizisi ve ölümü takip eder.

Amoksisilin dirençli bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına amoksisilin aktivitesinin spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

Klavulanik asit yapısal olarak penisilinlerle ilişkili bir beta-laktamdır. Bazı beta-laktamaz enzimleri inaktive ederek amoksisilinin inaktivasyonunu önler. Tek başına klavulanik asit klinik açıdan faydalı antibakteriyel etki göstermez.

##### Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki:

Minimum inhibisyon konsantrasyonu üzerindeki zamanın (T>MiK) amoksisilinin etkililiğinin major belirleyici faktörü olduğu düşünülmektedir.

##### Direnç mekanizmaları:

Amoksisilin/klavulanik aside direnç için başlıca iki mekanizma şunlardır:

- Sınıf B, C ve D dahil kendileri klavulanik asit tarafından inhibe edilmeyen bakteriyel beta-laktamazlar tarafından inaktivasyon.
- Antibakteriyel ajanın hedef için afinitesini azaltan PBP'lerde değişiklik.

Bakterilerin impermeabilitesi veya atım pompası mekanizmaları, özellikle gram-negatif bakterilerde, bakteriyel dirence yol açabilir veya neden olabilir.

#### Kesim noktaları

Amoksisilin/klavulanik asit için MİK kesim noktaları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) kesim noktalarıdır.

Organizma	Duyarlılık Kesim Noktaları (µg/ml)	
	Duyarlı	Dirençli
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus spp.</i>	Dipnotlara bakınız <sup>2a,3a,3b,4</sup>	Dipnotlara bakınız <sup>2a,3a,3b,4</sup>
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>7</sup>	$\leq 4^{1,5}$	$> 8^{1,5}$
<i>Streptococcus A,B,C,G</i> <sup>2b,8</sup> (menenjit dışındaki endikasyonlar)	Dipnotlara bakınız <sup>2b</sup>	Dipnotlara bakınız <sup>2b</sup>
<i>Streptococcus Pneumoniae</i> <sup>8</sup>	$\leq 0,5^{1,6}$	$> 1^{1,6}$
Komplike olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Enterobacterler	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Gram-negatif Anaeroblar	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Gram-pozitif Anaeroblar ( <i>Clostridioides difficile</i> dışında)	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Türle ilişkisi olmayan kesim noktaları <sup>1</sup>	$\leq 2^1$	$> 8^1$
Viridans grubu streptokoklar <sup>8</sup>	Dipnotlara bakınız <sup>2a,9</sup>	Dipnotlara bakınız <sup>2a,9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0.001^1$	$> 8^1$

<sup>1</sup> Duyarlılık testi amacına yönelik olarak, klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/l'ye sabitlenmiştir.

<sup>2a</sup> Tablodaki kesim noktaları değerleri benzilpenisilin kesim noktalarını temel almaktadır. Duyarlılık çıkarımı benzilpenisiline duyarlılık temelinde yapılır.

<sup>2b</sup> Streptokok grup A, B, C ve G'nin penisiline duyarlılığı çıkarımında, benzilpenisiline duyarlılık temel alınmaktadır (menenjit dışındaki endikasyonlarda) ama streptokok grup B için fenoksimetilpenisilin ve izoksazolpenisilin buna istisnadır.

<sup>3a</sup> Stafilokokların çoğu penisilinaz üretir ve bazıları metisiline dirençlidir. Her iki mekanizma da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin'e dirençli kılar. Testte benzilpenisilin ve sefoksitine duyarlı bulunan stafilokoklar, tüm penisilinlere duyarlı olarak bildirilebilir. Benzilpenisiline dirençli ancak sefoksitine duyarlı olan stafilokoklar, beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına, izoksazolilpenisilinlere (oksasillin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin) ve nafsiline duyarlıdır. Oral ajanlar için, enfeksiyon bölgesinde yeterli maruziyetin sağlanmasına özen gösterilmelidir. Sefoksitine dirençli olan stafilokoklar tüm penisilinlere dirençlidir.

<sup>3b</sup> Koagülaz negatif stafilokokların çoğu penisilinaz üretirler ve bazıları metisiline dirençlidir. Her iki mekanizma da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsilin'e dirençli kılar. Güncel olarak hiçbir yöntem, koagülaz negatif stafilokoklarda penisilinaz üretimini güvenilir bir şekilde saptayamamaktadır, ancak yukarıda

söz edildiği üzere gibi sefoksitin ile metisiline direnç saptanabilir.

<sup>4</sup> Ampisiline duyarlı *S. saprophyticus* mecA-negatiftir ve ampisilin, amoksisilin ve piperasiline duyarlıdır (beta-laktamaz inhibitörlü veya bir beta-laktamaz inhibitörü olmadan).

<sup>5</sup> Ampisilin, amoksisilin ve piperasilin duyarlılığı (beta-laktamaz inhibitörlü veya bir beta-laktamaz inhibitörü olmadan) çıkarımı ampisilin temel alınarak yapılabilir. Ampisiline direnç *E. faecalis*'te yaygın değildir (MİK ile doğrulayın), ancak *E. faecium*'da yaygındır.

<sup>6</sup> Beta-laktam direnç mekanizmalarını dışlamak için oksasilin 1 µg disk tarama testi veya benzilpenisilin MİK testi kullanılmalıdır. Tarama negatif olduğunda (oksasilin inhibisyon zonu  $\geq 20$  mm veya benzilpenisilin MİK  $\leq 0.06$  mg/L), klinik kesim noktaları mevcut olan tüm beta-laktam ajanları, daha fazla test yapılmadan duyarlı olarak bildirilebilir.

<sup>7</sup> Enterokoklardaki aminopenisilin kesim noktaları, intravenöz uygulamaya dayanmaktadır. Oral uygulama sadece üriner sistem enfeksiyonlarında geçerlidir.

<sup>8</sup> Beta-laktamaz inhibitörü eklenmesi ek klinik yarar sağlamaz.

<sup>9</sup> Benzilpenisilin (MİK veya disk difüzyon), viridans grubu streptokoklarda beta-laktam direncini taramak için kullanılabilir. Tarama negatif olarak kategorize edilen izolatların, klinik kesim noktalarının listelendiği beta-laktam ajanlara duyarlı olduğu bildirilebilir. Tarama pozitif olarak sınıflandırılan izolatlar, her bir ajana duyarlılık açısından test edilmelidir. Benzilpenisilin taraması negatif izolatlar için (MİK  $\leq 0.25$  mg/L), benzilpenisilin veya ampisilin temel alınarak duyarlılık çıkarımı yapılabilir. Benzilpenisilin taraması pozitif izolatlar için (MİK  $> 0.25$  mg/L), duyarlılık çıkarımı için ampisilin temel alınır.

Direnç prevalansı seçili türler için coğrafik açıdan ve zamanla çeşitlilik gösterebilir ve dirence ilişkin yerel bilgiler özellikle şiddetli enfeksiyonlar tedavi edilirken arzu edilir. Gerektiğinde yerel direnç prevalansı enfeksiyonların en azından bazı tiplerinde ajanın faydasından şüphe edilmesine yol açacak şekilde olduğunda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

#### Genellikle duyarlı türler

##### Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı)£

*Koagülaz negatif stafilokoklar* (metisiline duyarlı)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* ve diğer beta hemolitik streptokoklar

*Streptococcus viridans* grubu

##### Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

##### Anaerobik mikroorganizmalar

<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella türleri</i>
<u>Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler</u>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>  <u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>§</sup>
<u>Doğası gereği dirençli organizmalar</u>
<u>Aerobik-Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Acinetobacter türleri</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter türleri</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia türleri</i> <i>Pseudomonas türleri</i> <i>Serratia türleri</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  <u>Diğer mikroorganizmalar</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<p>§ Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık</p> <p>£ Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik asite dirençlidir.</p> <p><sup>1</sup> Penisiline dirençli olan <i>Streptococcus pneumoniae</i> amoksisilin/klavulanik asitin bu sunumuyla tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).</p> <p><sup>2</sup> Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, %10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir.</p>

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

BİOMENT®'in her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen dissosiyel olurlar. İki bileşik de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur.

Amoksisilin/klavulanik asidin emilimi, yemeğin başlangıcında alındığında optimize edilir. Oral uygulamayı takiben, amoksisilin ve klavulanik asit yaklaşık %70 oranında biyoyararlanıma sahiptir. Her iki bileşenin plazma profilleri benzer olmakla birlikte, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi ( $T_{maks}$ ) her durumda yaklaşık bir saattir.

Yapılan bir çalışma sonuçlarına göre, sağlıklı erişkinlerde aç karnına amoksisilin/klavulanik asit 875/125 mg tabletin günde iki kere uygulanması sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Ortalama ( $\pm$ SS) farmakokinetik parametreler					
Uygulanan etkin madde(ler)	Doz (mg)	$C_{maks}$ (mcg/mL)	$T_{maks}^*$ (sa)	EAA <sub>(0-24sa)</sub> (mcg.sa/mL)	$T_{1/2}$ (sa)
Amoksisilin					
AMK/KA 875 mg/125 mg	875	11.64 $\pm 2,78$	1,50 (1,0-2,5)	53,52 $\pm 12,31$	1,19 $\pm 0,21$
Klavulanik Asit					
AMK/KA 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm 0,99$	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm 3,04$	0,96 $\pm 0,12$
AMK: Amoksisilin, KA: Klavulanik asit					
*Ortanca					

Amoksisilin/klavulanik asit ile elde edilen amoksisilin ve klavulanik asit serum konsantrasyonları, amoksisilin ve klavulanik asitin tek başlarına oral yolla verilmesi ile elde edilen konsantrasyonlarla benzerlik göstermektedir.

#### Dağılım:

Toplam plazma klavulanik asitinin %25 ve toplam plazma amoksisilinin %18 kadarı proteine bağlanır. Görünürdeki dağılım hacmi amoksisilinde 0,3 – 0,4 L/kg ve klavulanik asitte 0,2 / L / kg dolayındadır.

İntravenöz uygulamadan sonra safra kesesinde; abdominal dokularda; deri, yağ, kas dokularında; sinoviyal ve peritoneal sıvılarda; safra ve iltihapta hem amoksisilin hem de klavulanik asit bulunmuştur. Amoksisilinin beyin omurilik sıvısına dağılımı yeterli değildir.

Hayvan çalışmalarında, bileşenlerden herhangi biri için ilaçtan kaynaklanan materyallerle önemli doku tutulumuna ilişkin kanıt yoktur. Penisilinlerin çoğu gibi amoksisilin de anne sütünde saptanabilir. Anne sütünde eser miktarda klavulanik asit de saptanabilmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

Hem amoksisilin hem de klavulanik asitin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

#### Biyotransformasyon:

Amoksisilin kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık % 10-25'i oranında inaktif penisiloik asit şeklinde atılır. Klavulanik asit insanda büyük oranda metabolize olarak, idrar ve feçes içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

#### Eliminasyon:

Amoksisilin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir. Buna karşılık klavulanik asit hem renal hem de renal olmayan mekanizmalarla atılır.

Amoksisilin/klavulanik asitin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klerens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 L/saattir. 250 mg/125 mg ya da 500 mg/125 mg'lık tek bir amoksisilin/klavulanik asit tabletinin uygulanmasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilin yaklaşık % 60-70'i ve klavulanik asitin yaklaşık % 40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilin idrarla atılım miktarının % 50-85 ve klavulanik asitin % 27-60 arasında olduğu bulunmuştur. Klavulanik asitte, ilacın en büyük miktarı uygulamadan sonraki ilk 2 saatte atılmaktadır.

Eşzamanlı probenesid kullanılması, amoksisilin atılmasını geciktirmekle birlikte klavulanik asitin böbreklerden atılmasını geciktirmez (bkz. Bölüm 4.5).

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin/klavulanik asitin total serum klerensi de azalır. İlaç klerensindeki azalma, amoksisilin daha büyük bir bölümünün böbrek yoluyla atılması nedeniyle, amoksisilinde klavulanik asitten daha belirgindir. Bu yüzden, böbrek yetmezliğinde dozlar, amoksisilin fazla birikmesini önlerken, yeterli klavulanik asit düzeylerinin sürdürülmesini sağlamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

#### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz dikkatle belirlenmeli ve karaciğer işlevleri düzenli aralıklarla izlenmelidir.

#### Yaş:

Amoksisilin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde aynıdır. Preterm doğanlar da dahil olmak üzere yaşamın ilk haftasındaki çok küçük çocuklarda uygulama zaman aralığı, renal eliminasyon yolunun olgunlaşmamış olması nedeniyle, günde iki kez uygulamayı geçmemelidir. Yaşlı hastalarda böbrek işlevlerinde azalma olasılığı daha fazla olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek işlevinin izlenmesi yararlı olabilir.

#### Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadınlara oral yoldan amoksisilin/klavulanik asit uygulamasından sonra cinsiyetin amoksisilin ya da klavulanik asidin farmakokinetikleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Amoksisilin, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Klinik öncesi veriler, güvenlik farmakoloji, genotoksisite ve üreme toksisitesine yönelik çalışmalar temelinde insanlar açısından özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Köpeklerde amoksisilin/klavulanik asitle yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, gastrik tahriş, kusma ve dilde renk bozukluğu görülmüştür.

Amoksisilin/klavulanik asit ile karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Kolloidal silikon dioksit

Susuz sitrik asit

Limon kurusu aroması

Tutti frutti aroması

Silikon dioksit

Asesulfam potasyum (Sunett)

Ksantan sakızı

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Sulandırılmamış toz 25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

Sulandırılan süspansiyon 2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalı ve 70 mL süspansiyon 7 gün, 100 mL süspansiyon 10 gün içinde kullanılmalıdır.

Nem kapabileceğinden, kullanıldıktan sonra şişenin kapağı hemen ve sıkıca kapatılmalıdır.

Buzluğa koyulmamalıdır ve dondurulmamalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Şişe: 100 mL, 70 mL'de kabartma çizgili bal rengi şişe

125 mL, 100 mL'de kabartma çizgili bal rengi şişe

Kapak: Plastik, PE contalı kapak

Ölçek: Üzerinde 0,5 mL, ¼, ½ ve tam kapasite çizgisi bulunan polistiren şeffaf kaşık.

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Ümraniye/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

196/1



**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 30.10.2000

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**