

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİGCEF 500 /125 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sefuroksim aksetil	587,54 mg (500 mg sefuroksime eşdeğer)
Potasyum Klavulanat-Avicel	297,88 mg (125 mg klavulanik aside eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat	5,00 mg
Lesitin (soya) (E 322)	0,70 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler.

Beyaz renkli oblong bikonveks film kaplı tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BİGCEF, duyarlı mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

Endikasyonları aşağıdakileri içerir:

Üst solunum yolu enfeksiyonları: Kulak, burun, boğaz enfeksiyonları, otitis media, sinüzit, tonsilit, farenjit gibi.

Alt solunum yolu enfeksiyonları: Akut bronşit, kronik bronşitin akut alevlenmeleri ve pnömoni gibi.

Genito-üriner sistem enfeksiyonları: Piyelonefrit, sistit ve üretrit gibi.

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: Furonkül, piyoderma, impetigo gibi.

Gonore: Akut ve komplike olmayan gonokokal üretrit ve servisit.

Erken Lyme hastalığı tedavisinde ve geç Lyme hastalığının önlenmesinde yetişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklarda kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Olağan tedavi süresi 7 gündür.

Yetişkinlerde;

Çoğu enfeksiyonda	250 mg/125 mg, günde iki kez
Üriner sistem enfeksiyonlarında	125 mg/62,5 mg, günde iki kez
Hafif ve orta dereceli alt solunum yolları enfeksiyonlarında, örn; bronşit	250 mg/125 mg, günde iki kez
Daha ciddi alt solunum yolları enfeksiyonlarında veya pnömoniden kuşkulandığında	500 mg/ 125 mg, günde iki kez
Piyelonefritte	250 mg/125 mg, günde iki kez
Komplike olmayan gonorede	1000 mg/ 250 mg, tek doz
Yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda Lyme hastalığında	20 gün boyunca günde iki kez 500 mg/ 125 mg

Ardışık tedavi

Sefuroksim aynı zamanda sefuroksim sodyum tuzu şeklinde parenteral uygulama için mevcuttur. Bu, parenteral tedaviden oral tedaviye geçişin klinik olarak endike olduğu durumlarda sefuroksim ile parenteral tedaviye oral (BİGCEF) tedavi ile devam olanağı sağlar.

Parenteral ve oral tedavi süreleri enfeksiyonun şiddeti ve hastanın klinik durumuna göre belirlenir.

Pnömoni: 48 - 72 saat boyunca günde 3 veya 2 kez i.v. veya i.m. yolla uygulanan 1,5 g sefuroksim sodyum uygulamasını takiben 7 gün boyunca günde 2 kez oral yolla uygulanan 500 mg/125 mg sefuroksim/klavulanik asit tedavisi.

Kronik bronşitin akut alevlenmeleri: 48 - 72 saat boyunca günde 3 veya 2 kez i.v. veya i.m. yolla uygulanan 750 mg sefuroksim sodyum uygulamasını takiben 5 - 7 gün boyunca günde 2 kez oral yolla uygulanan 500 mg/125 mg sefuroksim/klavulanik asit tedavisi.

Çocuklarda;

Çoğu enfeksiyonda	Günlük maksimum sefuroksim dozu 250 mg olmak üzere günde iki kez 125 mg/62,5 mg
Orta kulak iltihabı olan 2 yaş ve daha büyük çocuklarda veya daha şiddetli enfeksiyonlarda	Günlük maksimum sefuroksim dozu 500 mg olmak üzere günde iki kez 250 mg/125 mg

Tabletleri yutamayan, küçük çocuklar gibi hastaların tedavisi için uygun değildir.

Uygulama şekli:

BİGCEF tabletler ağızdan alınır.

Optimal absorpsiyon için BİGCEF tabletler yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Sefuroksim aksetilin güvenilirlik ve etkinliği böbrek yetmezliği olan hastalarda belirlenmemiştir.

Sefuroksim başlıca böbreklerle atılır. Benzer bütün antibiyotiklerde olduğu gibi, önemli derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda yavaş atılımın kompanse edilmesi için sefuroksim dozunun azaltılması önerilir. Sefuroksim diyaliz ile etkin şekilde uzaklaştırılmaktadır.

Yetişkinler	
Kreatinin klerens \geq 30 ml/dakika	Doz ayarlaması gerekli değildir (günde iki kez standart doz 125 mg/62,5 mg - 500 mg/125 mg)
Kreatinin klerens 10-29 ml/dakika	Her 24 saatte bir verilen standart tek doz
Kreatinin klerens < 10 ml/dakika	Her 48 saatte bir verilen standart tek doz
Hemodiyalize giren hastalar	Her diyaliz sonunda ilave bir standart tek doz verilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Sefuroksim aksetilin 3 aydan küçük çocuklarda kullanımı ile ilgili deneyim yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Sefalosporin antibiyotiklerine ve klavulanik aside aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

BİGCEF soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Penisilin veya diğer beta laktam antibiyotiklere karşı alerjik reaksiyon geçirmiş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer antibiyotiklerle olduğu gibi sefuroksim aksetil kullanımı aşırı *Candida* çoğalmasına neden olabilir. Uzun süreli kullanım duyarlı olmayan diğer organizmaların (örneğin; enterekoklar ve *Clostridium difficile*) aşırı çoğalmasına neden olarak tedavinin kesilmesini gerektirebilir.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında psodomembranoz kolit görülebilir, bu nedenle antibiyotik kullanımı sırasında veya daha sonra ciddi diyare gelişen hastalarda, bu tanının göz önünde bulundurulması önemlidir.

Lyme hastalığının sefuroksim aksetil ile tedavisini takiben Jarisch-Herxheimer reaksiyonu görülmüştür. Bu Lyme hastalığına neden olan patojen spiroket *Borrelia burgdoferi* 'ye sefuroksim aksetilin bakterisit etkisinin sonucudur. Hastalara bu reaksiyonun sık görülen ve genellikle Lyme hastalığının antibiyotiklerle tedavisinin kendi kendini kısıtlayıcı bir sonucu olduğu anlatılmalıdır.

Klavulanik asidin amoksisilin ile kombinasyonunda kolestatik hepatit olguları görülmüştür. Sefuroksim kombinasyonunda bu komplikasyon olasılığı dışlanamaz. Tedavi sırasında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Ardışık tedavide parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş zamanı enfeksiyonun şiddeti, hastanın klinik durumu ve hastalık etkeni patojenlerin duyarlılığına bağlı olarak belirlenir. Yetmiş iki saat içinde klinik iyileşme olmazsa parenteral tedaviye devam edilmelidir. Ardışık tedaviye başlamadan önce sefuroksim sodyum kullanım bilgilerine bakınız.

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Mide asiditesini azaltan ilaçlar BİGCEF'in açlık durumundaki biyoyararlanımını azaltabilir ve BİGCEF'in yemek sonrası absorpsiyonundaki artışı ortadan kaldıracaktır.

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi sefuroksim aksetil bağırsak florasını etkileyerek östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına ve kombine oral kontraseptiflerin etkinliğinin azalmasına yol açabilir.

Ferrisiyanid testinde yanlış negatif sonuçlar oluşabileceğinden sefuroksim alan hastalarda kan/plazma glukoz düzeylerini belirlemek için glukoz oksidaz veya heksokinaz metodlarının kullanılması önerilmektedir. Sefuroksim aksetil kreatinin için yapılan alkalik pikrat deneyini etkilemez.

Eş zamanlı olarak probenesid uygulanması serum konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanı %50 oranında artırır. Sefuroksimin serum düzeyi diyaliz ile azalır.

Sefalosporinlerle tedavi sırasında pozitif Coombs testi bildirilmiştir. Bu durum kanın çapraz eşleştirilmesini etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kombine oral kontraseptiflerin etkinliğinin azalmasına yol açabilir.

Gebelik dönemi

Sefuroksim aksetilin deneysel olarak kanıtlanmış hiç bir teratojenik veya embriyopatik etkisi bulunmamakta ise de, bütün diğer ilaçlarda olduğu gibi gebeliğin erken dönemlerinde dikkatli kullanılmalıdır.

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.

Laktasyon dönemi

Sefuroksim ve klavulanik asit anne sütü ile de atıldığından emziren annelere verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BİGCEF baş dönmesine neden olabileceğinden hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olması konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sefuroksim aksetilin yan etkileri genellikle hafif ve geçici özelliktedir.

Yan etkiler için belirlenen sıklık kategorileri tahminidir, plasebo kontrollü çalışmalarda da olduğu gibi birçok reaksiyonda insidansı hesaplamak için elverişli veri (örneğin plasebo kontrollü çalışmalardan sağlanan veriler) bulunmamaktadır. Ayrıca sefuroksim aksetile bağlı yan etkilerin insidansları, endikasyona göre değişebilmektedir.

Çok yaygından seyreğe, istenmeyen etkilerin sıklıklarının belirlenmesinde geniş klinik çalışmalardan elde edilen veriler kullanılmıştır. Bunun dışında kalan istenmeyen etkilerin sıklıkları ($<1/10\ 000$), esas olarak pazarlama sonrası deneyimlerden yola çıkarak belirlenmiştir ve rapor edilme oranına işaret etmektedir. Plasebo kontrollü çalışma verileri mevcut değildir. İnsidanslar klinik çalışma verilerinden hesaplanmıştır ve bunlar ilaç ile ilişkili verilere dayanmaktadır.

Sıklıklar, 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) şeklinde tanımlanmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Candida çoğalması

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Yaygın: Eozinofili

Yaygın olmayan: Pozitif Coomb's testi, trombositopeni, lökopeni

Çok seyrek: Hemolitik anemi

Sefolosporin grubu antibiyotikler alyuvar membranının yüzeyine absorbe olmaya ve ilaca yönelmiş antikorlarla etkileşmeye eğilimlidir; böylece pozitif Coomb's testi (kanın çapraz etkileşmesini etkileyebilir) ve çok nadiren hemolitik anemi oluşturabilirler.

Bağışıklık sistem bozuklukları

Aşağıdakiler dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları

Yaygın olmayan: Deri döküntüleri

Seyrek: Ürtiker, kaşıntı

Çok seyrek: İlaç ateşi, serum hastalığı, anafilaksi

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Diyare, bulantı, karın ağrısı gibi gastrointestinal rahatsızlıklar

Yaygın olmayan: Kusma

Seyrek: Psödomembranöz kolit

Karaciğer ve safra kesesi bozuklukları

Yaygın: Hepatik enzim düzeylerinde [LDH, ALT (SGPT), AST (SGOT)] geçici yükselmeler.

Çok seyrek: Sarılık (ağırlıklı olarak kolestatik), hepatit

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok seyrek: Eritem multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (ekzantematik nekroliz)

Bkz. Bağışıklık sistemi bozuklukları

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sefalosporinler aşırı dozda serebral irritasyon sonucu konvülsiyonlara neden olabilirler. Sefuroksimin serum seviyeleri hemodiyalizle veya periton diyalizi ile düşürülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer beta laktam antibakteriyeller

ATC Kodu: J01D

Sefuroksim aksetil, bakterisit bir antibiyotik olan sefuroksimin oral ön ilacıdır. Sefuroksim, bakteriyel beta-laktamazlara karşı iyi bir stabilite gösterir ve sonuç olarak ampisilin veya amoksisiline dirençli suşların pek çoğuna etkilidir. Sefuroksim önemli hedef proteinlere bağlanarak bakterilerde hücre duvarı sentezini önleyerek bakterisit etki gösterir.

Klavulanik asit penisilinlere yapısal benzerlik gösteren bir beta laktam antibiyotiktir. Klavulanik asit, sefalosporin ve penisilinlere dirençli mikroorganizmalarda sıklıkla karşılaşılan geniş spektrumdaki beta-laktamaz enzimlerini inaktive etmektedir. Klavulanik asit özellikle direnç gelişiminde etkili olan plazmid aracılı beta-laktamazlara karşı iyi bir aktiviteye sahiptir. Klavulanik asidin BİGCEF formülasyonundaki varlığı, sefuroksimi beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve sefuroksimin etki spektrumunu normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir.

Farmakodinamik etkiler

Bakteriyoloji

Aerob Gram-negatif Mikroorganizmalar:

- *Haemophilus influenzae* (ampisiline dirençli suşlar dahil)
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoeae* (penisilinaz üreten ve üretmeyen suşlar dahil)
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* türleri
- *Proteus mirabilis*
- *Providencia* türleri
- *Providencia rettgeri*

Aerob Gram-pozitif Mikroorganizmalar:

- *Staphylococcus aureus* (Penisilinaz üreten suşlar dahil, metisiline dirençli suşlar hariç)
- *Staphylococcus epidermidis* (Penisilinaz üreten suşlar dahil, metisiline dirençli suşlar hariç)
- *Streptococcus pyogenes* (ve diğer beta hemolitik streptokoklar)
- *Streptococcus pneumoniae*
- B grubu streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*)

Anaerob Mikroorganizmalar:

- o Gram pozitif koklar (*Peptococcus* ve *Peptostreptococcus* türleri dahil)
- o Gram negatif koklar (*Peptococcus* ve *Peptostreptococcus* türleri dahil)
- o Gram-pozitif basiller (*Clostridium* türleri dahil)
- o Gram-negatif basiller (*Bacteroides* ve *Fusobacterium* türleri dahil)
- o *Propionibacterium* türleri.

Diğer organizmalar:

- *Borrelia burgdorferi*

Aşağıdaki organizmalar sefuroksime duyarlı değildir:

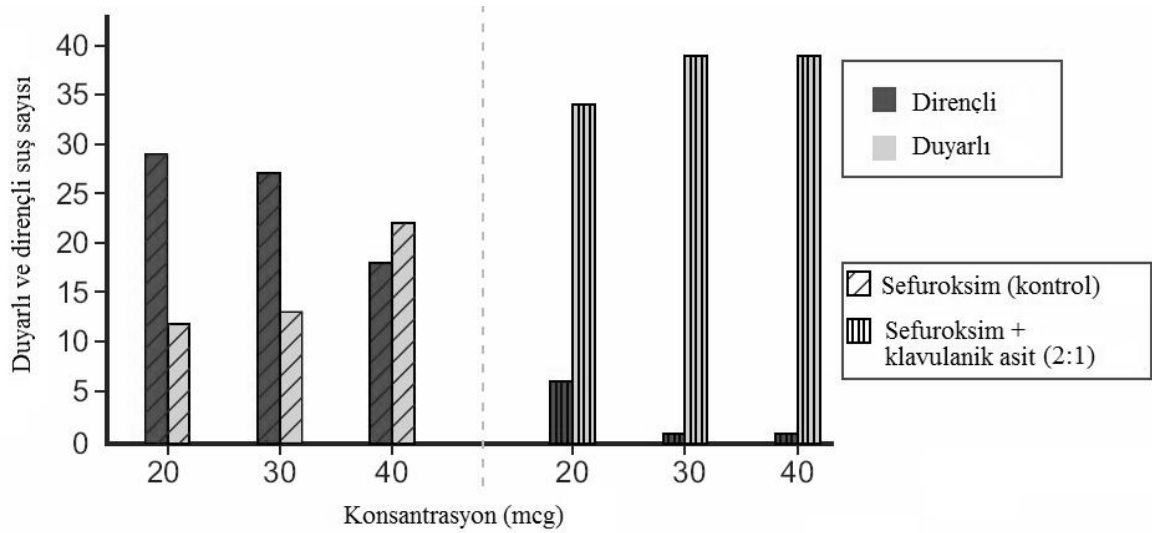
- *Clostridium difficile*
- *Pseudomonas* türleri
- *Campylobacter* türleri
- *Acinetobacter calcoaceticus*
- *Listeria monocytogenes*

- *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'in metisiline dirençli suşları
- *Legionella* türleri

Aşağıdaki türlerin bazı suşları sefuroksime duyarlı değildir:

- *Enterococcus faecalis*
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*
- *Enterobacter* türleri
- *Citrobacter* türleri
- *Serratia* türleri
- *Bacteroides fragilis*

E.coli suşları üzerine sefuroksim ve klavulanik asidin sinerjistik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada beta laktamaz üreten 40 *E. coli* suşunun duyarlılıkları 20, 30 ve 40 mcg sefuroksim ve aynı konsantrasyonlarda sefuroksim ile birlikte 2:1 oranında klavulanik asit içeren diskler kullanılarak belirlenmiştir. İnhibisyon zonu çapı ölçülerek yapılan değerlendirmede klavulanik asit eklenmesiyle duyarlılık oranlarında %65'e varan artış gözlenmiştir, bu da sefuroksim ve klavulanik asidin sinerjistik etki gösterdiğini göstermektedir (Şekil 1, Tablo 1).

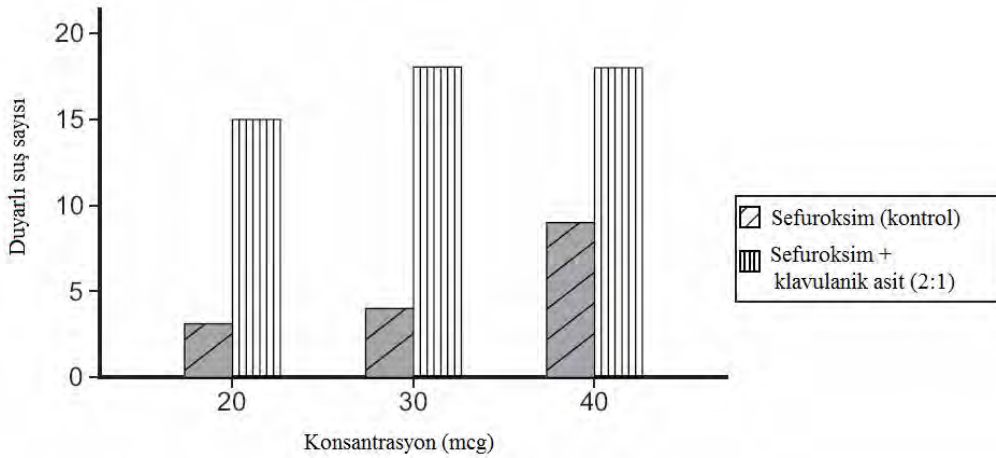


Şekil 1. *E. coli* suşlarına karşı sefuroksim ve klavulanik asidin sinerjistik etkisi.

Tablo 1. *E. coli* suşlarına karşı sefuroksim ve klavulanik asidin sinerjistik etkisi.

Kons (mcg)	Sefuroksim (kontrol)		Sefuroksim+ klavulanik asit (2:1)	
	Dirençli (n)	Duyarlı (n)	Dirençli (n)	Duyarlı (n)
20	29	11	6	34
30	27	13	1	39
40	18	22	1	39

Beta laktamaz üreten *S. aureus* suşları üzerine sefuroksim/klavulanik asit kombinasyonunun etkisinin değerlendirilmesi amacıyla beta laktamaz enzimi ürettiği belirlenen 40 *S. aureus* suşunun sefuroksim ve sefuroksim/klavulanik aside duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Sefuroksimin 2:1 oranında klavulanik asit ile kombine edilmesiyle *S. aureus* suşlarının duyarlılık oranlarında %35'e varan artış gözlenmiştir (Şekil 2, Tablo 2) ve sefuroksimin klavulanik asit ile kombinasyonunun sefuroksimin beta laktamaz üreten *S. aureus* suşlarına karşı etkinliğini arttırdığı belirtilmiştir.



Şekil 2. *S. aureus* suşlarının tek başına sefuroksim ve sefuroksim/klavulanik asit kombinasyonuna duyarlılıkları.

Tablo 2. *S. aureus* suşlarının tek başına sefuroksim ve sefuroksim/klavulanik asit kombinasyonuna duyarlılıkları.

Kons	Sefuroksim (kontrol)	Sefuroksim+klavulanik asit (2:1)		
	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlılıkta artış, n	Duyarlılıkta artış, %
20	3	15	12	30
30	4	18	14	35
40	9	18	9	22,5

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sefuroksim aksetil oral yoldan alınmayı takiben gastrointestinal kanaldan absorbe olur ve intestinal mukozada ve kanda süratle hidrolize uğrayarak serbest sefuroksimi kan dolaşımına bırakır.

Yemeklerden hemen sonra alındığında absorpsiyonu optimumdur.

Sefuroksim aksetil tabletler yemeklerden sonra alındığında, yaklaşık 2,4 saat sonra ulaşılan doruk plazma düzeyleri 125 mg'lık doz için 2,9 mg/l, 250 mg'lık doz için 4,4 mg/l, 500 mg'lık doz için 7,7 mg/l ve 1 g'lık doz için 13,6 mg/l olarak saptanmıştır.

Klavulanik asit oral uygulama sonrasında hızla ve iyi absorbe olur. Klavulanik asit %75 biyoyararlanım oranına sahiptir. Yetişkinlerde oral yoldan 125 mg klavulanik asit verilmesinin ardından klavulanik asidin 50-60 dakika sonra maksimum serum konsantrasyonuna (3-5 mg/l) eriştiği tespit edilmiştir.

Dağılım:

Sefuroksimin proteine bağlanma oranı kullanılan metodolojiye göre % 33 - 50 arasında değişir.

Toplam plazma klavulanik asidin %25 kadarı proteine bağlanır. Görünürdeki dağılım hacmi 0,2/l/kg dolayındadır. Klavulanik asit plasentadan geçer ve ayrıca anne sütünde de saptanmıştır.

Biyotransformasyon:

Sefuroksim metabolize olmaz.

Klavulanik asit insanda geniş oranda 2,5-dihidro-4-(2-hidroksietil)-5-okso-1H-pirol-3-karboksilik asit ve 1-amino-4-hidroksi-bütan-2-on'a metabolize olur.

Eliminasyon:

Sefuroksimin serum yarılanma ömrü 1 - 1,5 saattir.

Sefuroksim glomerular filtrasyon ve tubüler sekresyon ile elimine edilir. Probenesid ile birlikte verilmesi ortalama serum konsantrasyonları - zaman eğrisinin altında kalan alanı % 50 oranında artırır.

Serum sefuroksim seviyesi diyaliz ile düşürülebilir.

Klavulanik asit hem renal hem de renal olmayan mekanizmalarla atılır. Metabolize olduktan sonra idrar ve dışkı içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

Klavulanik asidin eliminasyon yarılanma ömrü 125 mg dozda uygulandığında 55-65 dk, 62,5 mg dozda uygulandığında ise 55-80 dk olarak bulunmuştur. Oral yoldan 125 mg dozda uygulandığında, ilk altı saat içerisinde, idrarda uygulanan klavulanik asit dozunun %30-45'i bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda 24 saatlik dönemde klavulanik asidin idrarla atılım miktarının % 27-60 arasında olduğu bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvan toksisite çalışmaları sefuroksim aksetilin anlamlı bir bulgu olmaksızın düşük toksisitesi olduğunu göstermiştir

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Avicel pH 102

Karboksi Metil Selüloz-Kalsiyum

Polivinilprolidon-25 (P.V.P.K-25)

Aerosil 200

Sodyum Stearil Fumarat

Opadry II White 85G18490 içeriği olarak;

Titanyum dioksit (E171)

Polivinil alkol

Talk

Makrogol/PEG 3350

Lesitin (soya) (E322)

6.2. Geçimsizlikler

Sefalosporinlerle tedavi sırasında pozitif Coombs testi bildirilmiştir. Bu durum kanın çapraz eşleştirilmesini etkileyebilir.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içeriği

10, 14 ve 20 film kaplı tablet Alu/Alu blister ambalaj içinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelięi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç. San. Tic. Ltd. řti.

Florya Asfaltı Florya İř Merkezi

B Blok No:88/6

Bakırköy/İSTANBUL

Tel: (0212) 481 79 52

Faks: (0212) 481 79 52

E-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

247/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ