

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TETRAMİN® 250 mg Kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Tetrasiklin Hidroklorür 250 mg

#### Yardımcı maddeler:

Tartrazin E 102 28,57 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Başı sarı, gövdesi kırmızı renkli opak görünümlü kapsül.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

TETRAMİN; duyarlı *Rickettsiae*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* ve gram negatif ve gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

TETRAMİN aşağıda belirtilen hastalıkların tedavisinde endikedir:

- *Rickettsiae* kaynaklı Kayalık Dağlar benekli humması, tifüs, Q ateşi ve Kolorado kene humması
- *Mycoplasma pneumoniae*'nin sebep olduğu solunum yolu enfeksiyonları
- *Chlamydia trachomatis*'in sebep olduğu lenfogradüloma venereum
- *Chlamydia psittaci* kaynaklı psittakoz ve ornitoz
- *Chlamydia trachomatis* kaynaklı trahom
- *Chlamydia trachomatis* sebepli konjunktivit
- Yetişkinlerde *Chlamydia trachomatis* kaynaklı komplike olmayan üretral, endoservikal veya rektal enfeksiyonlar
- *Ureaplasma urealyticum*'un sebep olduğu nongonokoksal üretrit
- *Borrelia recurrentis*'e bağlı tekrarlayan ateş

TETRAMİN ayrıca aşağıda sıralanan gram negatif mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- *Haemophilus ducreyi* kaynaklı şankır
- *Yersinia pestis*'in neden olduğu veba
- *Francisellatularensis* kaynaklı tularemi
- *Vibrio cholerae*'nin sebep olduğu kolera
- *Campylobacter fetus* kaynaklı enfeksiyonlar
- *Brucella species* türlerine bağlı gelişen bruselloz
- *Bartonella bacilliformis*'in neden olduğu bartonellozis
- *Calymmatobacterium granulomatis*'in neden olduğu granuloma inguinale
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Shigella* türleri
- *Acinetobacter* türleri
- *Haemophilus influenzae*'nin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları
- *Klebsiella* türlerinin neden olduğu solunum ve idrar yolu enfeksiyonları

TETRAMİN ayrıca aşağıda sıralanan gram pozitif mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde, sadece diğer antibakteriyel ilaçların etkisiz olduğu ya da kontrendike olduğu durumlarda endikedir.

- *Streptococcus pneumoniae* kaynaklı üst solunum yolu enfeksiyonları
- *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu deri enfeksiyonları

Penisilin'in kontrendike olduğu durumlarda, TETRAMİN aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde alternatif bir tedavi seçeneğidir:

- *Neisseria gonorrhoeae*'nin neden olduğu komplike olmayan gonore
- *Treponema pallidum* kaynaklı sifiliz
- *Treponema pertenue* kaynaklı buba hastalığı
- *Listeria monocytogenes*'e bağlı listeriozis
- *Bacillus anthracis*'in neden olduğu şarbon
- *Fusobacterium fusiforme* kaynaklı Vincent enfeksiyonu
- *Actinomyces israelii* kaynaklı aktinomikoz
- *Clostridia* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar

Akut intestinal amebiyazda, TETRAMİN amebisidlere yardımcı olarak tedavide kullanılabilir.

Ciddi akne varlığında, TETRAMİN yardımcı tedavi amacıyla kullanılabilir.

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

##### **Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:**

##### **Yetişkinler:**

Uygulanan doz, hastalığın türü, şiddeti ve alınan yanıtı göre değişmekle birlikte, önerilen günlük doz günde 4 kez 250 mg ya da 2 kez 500 mg'dır. Ciddi enfeksiyonlarda ya da düşük dozlara cevap alınamayan enfeksiyonlarda doz günde 4 kez 500 mg'a artırılabilir.

##### **Çocuklar (8 yaşından büyük çocuklar):**

Önerilen doz günde 4 eşit doza bölünmüş olarak 25-50 mg/kg'dır.

- TETRAMİN tedavisi semptomlar kaybolduktan ya da ateş düştükten sonra 24-48 saat daha sürdürülmelidir.
- Bruselloz tedavisinde TETRAMİN günde 4 kez 500 mg dozunda 3 hafta süreyle kullanılmalıdır (Streptomisin ile birlikte).
- Penisiline alerjisi olan sifilizli hastalarda TETRAMİN günde 4 kez 500 mg dozunda 15 gün süreyle verilmelidir.
- Orta ve ciddi akne olgularında günlük 1 g'lık olan doz dörde bölünerek uygulanmalıdır.

##### **Uygulama şekli**

TETRAMİN, önerilen dozlarda ve düzgün aralıklarla, bir miktar su ile alınmalıdır. Alüminyum, magnezyum içeren antiasitler ya da demir, çinko içeren ürünler veya sodyum bikarbonat tetrasiklinin absorpsiyonunu bozar. Bu nedenle TETRAMİN alındıktan sonra en az bir saat süre ile bu ilaçlar alınmamalıdır. Aynı etkileşimler süt ve süt ürünleri için de geçerlidir.

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

##### **Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olanlarda, ağızdan alınan normal doz dahi ilacın sistemik birikimine ve

muhtemel bir karaciğer zehirlenmesine neden olabilir. Bunu önlemek için önerilen dozlar azaltılmalı ya da dozlar arasındaki süreler uzatılmalıdır. İlaç düzeyi yakından izlenmelidir.

**Pediyatrik popülasyon:**

8 yaşından büyük çocuklarda 25-50 mg/kg/gün dozunda (günlük doz her 6 saatte bir olmak üzere ve dörde bölünerek) verilir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Böbrek yetmezliği olan yaşlılarda, normal dozda TETRAMİN alınmasında dahi, serum düzeyi izlenerek dikkatli davranılmalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

TETRAMİN aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Tetrasiklin hidroklorür veya TETRAMİN 250 mg kapsül bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı alerjisi olanlarda
- 8 yaş altındaki çocuklarda
- Hepatik yetmezliği olanlarda
- Gebe olanlarda
- Emzirenlerde

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

TETRAMİN şu durumlarda sadece özel ihtiyatla ve tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır:

- Diş gelişmesi sırasında (gebeliğin son yarısında, bebeklerde, sekiz yaş altındaki çocuklarda) tetrasiklin hidroklorür kullanılması dişlerde sürekli sarı-gri esmer renklenmeye neden olur. Bu reaksiyon ilacın uzun süre kullanılmasında daha yaygındır, ama kısa süreli ve tekrarlanan kullanımlarda da gözlemlendiği bilinmektedir. Diş minelerinde hipoplazi olabilir.
- Tetrasiklin hidroklorür alan kimi kişilerde güneş yanığı reaksiyonu ile kendini gösteren bir foto duyarlılık gözlenmiştir. Direkt güneş ışığına veya ultraviyole ışığa maruz kalan eğilimli hastalara bu reaksiyonun ortaya çıkacağı uyarısında bulunmalı ve deride eriteinlerin ilk oluşmasında ilaç alınımı kesilmelidir.
- Tetrasiklin hidroklorürün antianabolik etkisi BUN'da bir artışa neden olur. Böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde bu bir sorun oluşturmaz. Önemli böbrek fonksiyon yetmezliği olanlarda ise, serumda tetrasiklin hidroklorür düzeyinin yükselişi azotemi,

hiperfosfatemi ve asidoza yol açar.

- Böbrek yetmezliği olanlarda, ağızdan alınan normal doz dahi ilacın sistemik birikimine ve muhtemel bir karaciğer zehirlenmesine neden olabilir. Bu durumda alışılmış dozun daha altında bir miktar uygulanır ve tedavi süresi uzatılır, ilacın serumdaki düzeyi incelenir.
- Serum alkalın fosfataz, BUN, SGPT, amilaz, bilirubin, protrombin testlerinin uygulanacağı hastalarda kullanılmamalıdır.

TETRAMİN, Tartrazin E 102 maddesi içerdiğinden dolayı azo renklendiricilerine karşı alerjisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### **İlaç etkileşimleri :**

- Bakteriyostatik ilaçlar penisilin bakterisid etkisini azalttığından, tetrasiklinler penisilinlerle birlikte kullanılmamalıdır.
- Tetrasiklinler plazma protrombin aktivitesini azalttığından, antikoagülan ilaçların etkisinde artışa neden olabilirler. Antikoagülan ilaçların dozu azaltılmalıdır.
- TETRAMİN metoksifluran ile birlikte uygulanırsa fetal renal toksisiteye yol açabilir.
- Kalsiyum, magnezyum ve alüminyum içeren antiasitler, demir, çinko, sodyum bikarbonat, sukralfat, lityum bileşikler, pektin, bizmut subsalisilat, çinko sülfat, didanozin ve kinapril tetrasiklinin absorpsiyonunu azaltır.
- Tetrasiklinler, birlikte kullanıldıklarında oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltabilirler.
- Alkali maddeler tetrasiklinlerin serum konsantrasyonunda düşüşe neden olduğundan, birlikte kullanımda tetrasiklinin etkinliğini azaltabilirler.
- TETRAMİN; selektif benzodiazepinler, kalsiyum kanal blokörleri, sisaprid, siklosporin, ergot alkaloidleri, selektif redüktaz inhibitörleri, mirtazapin, nateglinid, nefazodon, pimozid, kinidin, sildenafil (ve diğer fosfodiesteraz-5-inhibitörleri), takrolimus, venlafaksin ve diğer CYP3A4 substratlarının etkisini artırır.
- Aminoglutetimit, karbamazepin, nafsilin, nevirapin, fenobarbital, fenitoin, rifamisin ve diğer CYP3A indükleyiciler TETRAMİN'in etkisini azaltır.
- TETRAMİN'in St John's wort ve dong quai (melek otu) ile birlikte kullanımı fotosensitizasyona sebep olabileceği için birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

**Etkilediđi laboratuvar testleri :** Serum alkalın fosfataz, BUN, SGPT, amilaz, bilirubin, protrombin aktivitesini etkileyebilir.

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

#### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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

#### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: D

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

Tetrasiklin ilaçların kullanımıyla, oral kontraseptif ilaçların etkililiğinin azaldığına dair çalışmalar olsa da yeterli bilimsel ve klinik veri bulunmamaktadır. TETRAMİN kullanımı esnasında kadınlar uygun doğum kontrol yöntemi ile korunmalıdırlar.

#### **Gebelik dönemi:**

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmaların sonuçları, tetrasiklin hidroklorürün gebelik sırasında alınması ile plasentadan fetus dokusuna geçtiğini ve fetus gelişmesi üzerinde (genellikle iskelet gelişmesinde gecikmeler) toksik etkilere neden olduğunu göstermiştir. Gebeliğin erken devrelerinde tedavi gören hayvanlarda, embriyotoksisitenin ortaya çıktığı da bildirilmiştir.

TETRAMİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Laktasyon dönemi:**

Tetrasiklin hidroklorürün anne sütü ile salgılandığı bilindiğinden, süt vermekte olan annelerde kullanılması tavsiye edilmemektedir.

#### **Üreme yeteneđi (Fertilite):**

Tetrasiklin hidroklorür erkek ve dişi sıçanlara günlük insan dozunun 25 katı olarak yiyeceklerle birlikte verilmiş ve fertilite üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

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

TETRAMİN'in bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Çok seyrek: Hemolitik anemi, trombositopeni, nötrojeni ve eozinofili, trombositopenik purpura.

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Seyrek: İştahsızlık, glossit, yutma zorluğu, enterokolit, anogenital bölgede Monilia üremesi ile birlikte iltihaplı lezyonlar

#### **Kardiyak hastalıkları**

Çok seyrek: Perikardit

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek: Makulopapüler eritemali lezyonlar

Çok seyrek: Eksfoliyatif dermatit, ürtiker, anjiyonörotik ödem, anaflaktoid purpura, onikoliz, tınaklarda renk değişiklikleri, fotosensitivite.

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Çok seyrek: BUN düzeyinde dozla ilişkili artış

#### **Diğer hastalıklar**

Çok seyrek: Anafaksi, sistemik lupus eritematozusta alevlenme

Tam tedavi dozlarından sonra, küçük çocuklarda fontanel çıkıntı bildirilmiştir. İlaç kesilince bu belirtiler derhal kaybolur.

Bundan başka, yüksek doz tetrasiklin verildiğinde tiroid bezinde esmer siyah mikroskopik renk değişikliği rapor edilmiştir. Tiroid fonksiyonlarında bir anormallik olmamaktadır.

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

##### Semptomlar:

Doz aşımı halinde, antibiyotiklerin genel belirtilerine ek olarak tetrasiklin sınıfı maddelerden ileri gelen belirtiler olarak; bulantı, diyare, anal bölgede kaşıntı, deri erüpsiyonları, ateş, toksemi ve barsak organizmalarının aşırı çoğalmasından ileri gelen kollaps gözlenebilir. Çocuklarda fontanel çıkıntı ile intrakranial basınç artması olabilir. Oral yolla yüksek dozda tetrasiklin hidroklorür alınışı fatal karaciğer bozukluğu yapabilir. Kandaki tetrasiklin düzeyinin 16 mikrogram/ml'ye çıkışı karaciğer bozukluğunun gelişmesine yardım eder. Bu nedenle günlük oral doz toplamı 2 gramı geçmemelidir.

Eskimiş tetrasiklin preparatları daha toksik bileşiklere dönüşürler. Bu sebeple ambalaj üzerinde gösterilen son kullanma tarihinden itibaren sonra kesinlikle kullanılmamalıdır.

##### Genel prosedür:

##### **Alınacak tedbirler :**

**Akut zehirlenme :** İntramüsküler yolla 1:1000'lik epinefrin verilir. Bir cevap alınmazsa, bu kez intravenöz yolla ve yavaş olarak 0.25 ml 1:1000'lik epinefrin uygulanır. Pozitif basınç ve yapay solunum yapılır. İntravenöz yolla, 50 mg difenhidramin yavaşça uygulanır. Hidrokortizon (veya başka çözünür bir steroid) belirtiler azalıncaya kadar her saat başı 4 ile 10 mg intravenöz yolla verilir.

**Kronik zehirlenme :** Hastanın durumunda ters giden bir değişme görüldüğünde ilaç verilmesi kesilir ve ilaç reaksiyonu olasılığı değerlendirilir. Oral antibiyotiklerden ileri gelen gastrointestinal sıkıntı her 3 saatte bir süt verilerek tedavi edilir. Her 3 saatte bir de sıra ile 5 gram bizmut subkarbonat verilir. Barsak organizmalarının aşırı çoğalması, bunların tür ve duyarlıkları saptandıktan sonra, özel kemoterapötik ilaçlar kullanılarak tedavi edilir. Dolaşım kollapsı önlenir, imkan varsa, antibiyotik verilmesi kesilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller - Tetrasiklinler

ATC Kodu: J01AA07

Tetrasiklin hidroklorür etkin maddesi, auromisin veya klortetrasiklinin katalitik indirgenmesi



üzerinde yapılan çalışmalar sırasında bulunmuş bir antibiyotik madde olup, klortetrasiklinin klorunun alınması veya oksitetrasiklinin indirgenmesi yolu ile; veya *streptomyces aureofaciens*'in kimi türlerinin üretilmesi ile elde edilen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Etkisi bakteriyostatik özelliktedir. Mikroorganizmaların, gram pozitif ve gram negatif bakterileri, Riketsiya, Mycoplasma, Klamidya ve Plasmodyum türlerinden Protozoaları da içeren geniş bir bölümüne karşı etkilidir.

Tetrasiklinler bakteriyel hücrelerin içine aktif transport yoluyla alınırlar. Hücre içine ribozomun 30S altbirimine geri dönüşümlü olarak bağlanarak bir kez girdiğinde, aminoaçil transfer RNA'nın bağlanmasını önler ve protein sentezini, dolayısıyla hücre büyümesini durdurur. Tetrasiklinler memeli hücrelerinde protein sentezini inhibe etmelerine rağmen aktif olarak alınmazlar, enfekte olmuş organizma üzerinde seçici etkileri vardır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Oral yolla aç karnına alınan tetrasiklinin yetişkinlerde yaklaşık olarak %75-80'i gastrointestinal kanalda absorbe edilir. Tetrasiklinin aç karnına kapsüller veya tabletlerle devam eden oral tedavisinde, renal fonksiyonu normal olan yetişkinlerde, tetrasiklin serum konsantrasyonu 2-4 saat içinde en yüksek değerine ulaşır. Bu değer 250 mg tek dozu takiben ortalama 1.5-2.2 mikrogram/ml ve 500 mg tek dozu takiben ortalama 3-4.3 mikrogram/ml'dir. Renal fonksiyonu normal olan yetişkinlerde her 6 saatte bir 250 mg veya 500 mg tetrasiklin alındığında, tetrasiklinin kararlı durum konsantrasyonları sırasıyla, ortalama 1-3 mikrogram/ml ve 2-5 mikrogram/ml'dir.

Çünkü alüminyum, kalsiyum, demir, magnezyum ve çinko gibi divalent ve trivalent katyonlarla, antiasitlerle veya bu katyonları içeren diğer ilaçlarla oral tedavi tetrasiklin preparatlarının oral absorpsiyonunu azaltabilir.

### Yiyecekler ve sütün etkisi

Yiyecekler ve/veya süt tetrasiklinin gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunu %50 veya daha fazla oranda azaltır. Sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, yiyeceklerle 250 mg tek doz tetrasiklin tedavisi en yüksek serum konsantrasyonlarının %42 azalmasıyla sonuçlanmıştır ve plazma konsantrasyon eğrisi (AUC) altında kalan alan, ilacın su ile alımıyla karşılaştırıldığında %46 azalmıştır. Aynı doz süt ile verildiğinde en yüksek serum konsantrasyon değeri %58 oranında azalmış ve ilacın su ile alındığı durum ile

karşılaştırıldığında eğri altında kalan alan (AUC) %65 oranında azalmıştır.

#### Dağılım:

Tetrasiklin vücut doku ve sıvılarında geniş bir oranda dağılır.

Süt ve tükürük ile salgılanır ve plasentaya geçer.

Tükürük, göz sıvıları ve akciğerde düşük miktarlarda bulunur. Anne sütünde bulunan miktar plazmada bulunan miktarın %60 veya daha fazlasıdır. Fetal dolaşımında bulunan tetrasiklin miktarı maternal dolaşımında bulunanın %25-75'i oranındadır.

Yeni oluşan kemikler ve dişler tarafından alınarak kompleks bileşikler oluşturur.

Zarar görmüş hücrelerde, zarar görmemiş olanlardan daha uzun süre bağlı kalır.

#### Biyotransformasyon:

Kısa etkili tetrasiklinler yaklaşık %20-65 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Oral kullanımdan 1-3 saat sonra doruk plazma konsantrasyonu gözlenir.

#### Eliminasyon:

Tetrasiklinin serum yarılanma ömrü normal renal fonksiyonu olan kişilerde 6-12 saattir ve bu değerlerin ciddi renal bozukluğu olan hastalarda 57-120 saat olduğu bildirilmiştir. Normal renal fonksiyonlu hastalarda tek doz oral tetrasiklin hidroklorürün %48-60'ı 72 saat içinde aktif ilaç olarak değişmeden idrarla atılır.

#### Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Tetrasiklinin absorpsiyon ve eliminasyon oranı sabitleri 250, 500 ve 750 mg dozları için benzerdir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Tüm tetrasiklinler gelişmekte olan kemik dokularında stabil bir kalsiyum kompleksi oluştururlar. Oral olarak 6 saatte bir 25 mg/kg dozunda verilen tetrasiklinin genç hayvanlarda (fare ve tavşan) fibula büyüme oranında azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. İlaç kesildiğinde bu reaksiyonun reversibl olduğu gösterilmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki tetrasiklin plasentayı geçer, fetal dokularında bulunur ve gelişmekte olan fetus üzerine toksik etkiler gösterir. Ayrıca hamileliğin erken dönemlerinde tedavi edilen hayvanlarda embriyotoksisite kanıtları saptanmıştır.

Memeli hücre kültürlerinde 60 ve 10 mikrogram/ml konsantrasyonda tetrasiklin

hidroklorürün mutajenik etkisi olduğu gösterilmiştir.

Fare ve sıçanlarda gerçekleştirilen uzun dönemli çalışmalar tetrasiklin hidroklorürün karsinojenik potansiyelinin negatif olduğunu göstermiştir.

Tetrasiklin hidroklorür erkek ve dişi sıçanlara günlük insan dozunun 25 katı olarak yiyeceklerle birlikte verilmiş ve fertilité üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

- Mısır nişastası
- Magnezyum stearat
- Eritrosin E 127
- Tartrazin E 102
- Titanyum Dioksit E 171
- Kırmızı demir oksit E 172
- Jelatin

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bkz. Bölüm 4.5

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

Her biri 20 kapsül içeren PVC / Alüminyum blisterde, karton kutuda sunulmaktadır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imbası 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**

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Necipbey Cad. No.88

55020-SAMSUN

Tel : (0362) 431 60 45

(0362) 431 60 46

Fax: (0362) 431 96 72

**8. RUHSAT NUMARASI**

28.09.1968 - 94/31

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

İlk ruhsat tarihi: 28.09.1968

Ruhsat yenileme tarihi: 07.03.2011

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**