

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Vancomycin HCL DBL 500 mg Liyofilize Toz İçeren IV Enjektabl Flakon

### 2. KALİTATİF ve KANTİTAF BİLEŞİMİ

**Etkin madde:** 1 flakonda 500 mg vankomisine eşdeğer vankomisin hidroklorür (500,000 IU) bulunur.

**Yardımcı madde (ler):** Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk solüsyon için konsantre toz.  
Flakon, beyaz veya beyaza yakın katı madde içerir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik Endikasyonlar

Vankomisin, *Nocardia Orientalis*'in (eskiden *Streptomyces orientalis* olarak bilinen) belli suşlarından elde edilen amfoterik glikopeptit yapıda bir antimikrobiyal maddedir. Vankomisinin, birçok gram pozitif organizmalara karşı bakterisidal etkisi vardır.

Vankomisin, penisilin ve sefalosporinler gibi daha az toksik olan diğer etkili antimikrobiyal ilaçların tedavi edemediği, duyarlı gram pozitif organizmaların, yaşamı tehdit eden potansiyel enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Vankomisin, yaklaşık olarak tüm stafilokokların duyarlı olduğu bir ilaçtır, spesifik bir endikasyonun olduğu hastalarda direncin ortaya çıkma olasılığını en aza indirmek için kullanılır. Vankomisin, metisiline dirençli stafilokokal enfeksiyonda bir seçenektir.

#### Stafilokokal Enfeksiyonlar

Vankomisin, penisilin ve sefalosporin tedavisi alamayan veya bu tedavilere cevap vermeyen veya metisilin içeren diğer antibiyotiklere dirençli olan stafilokok enfeksiyonu olan hastalarda kullanışlıdır. Vankomisin, stafilokokal endokardit tedavisinde ve dental veya cerrahi operasyonlardan dolayı risk altında olan hastalarda endokardite karşı profilaksik olarak tek başına başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

Vankomisinin etkililiği, osteomyelit, pnömoni, septisemi ve yumuşak doku enfeksiyonlarını da içeren stafilokokların yol açtığı diğer enfeksiyonlarda belgelendirilmiştir.

#### Psödomembranöz kolit ve stafilokokal enterekolit

Vankomisin gastrointestinal kanaldan emilmediği için, ciddi derecedeki antibiyotik ile ilgili psödomembranöz kolit (genellikle *Clostridium difficile* ile ilgili) ve stafilokokal enterokolitin olduğu hastalarda oral vankomisin endikedir. Psödomembranöz kolitin tekrar etme olasılığı vardır ve genellikle vankomisin kesildikten 4-21 gün sonra ortaya çıkar. Hastaların oral vankomisinin ikinci kürüne cevap verdikleri görülmektedir.

İntravenöz vankomisin bu endikasyonlar için etkisizdir.

Diğer tipteki enfeksiyonlarda oral yolla uygulanan vankomisin etkili değildir. Gerekirse eş zamanlı olarak intravenöz uygulama yapılabilir.

#### **4.2. Pozoloji ve kullanım şekli**

Yalnız intravenöz infüzyon ve oral kullanım içindir ve intramüsküler olarak uygulanmaz.

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

#### **Uygulama şekli:**

#### **Erişkinler:**

#### **İntravenöz**

Genel erişkin intravenöz dozu, % 0.9 Sodyum Klorür Çözeltisi, %5 Dekstroz içinde 6 saatte bir 500 mg veya 12 saatte bir 1 g'dır. Her bir doz 10 mg/dk'dan fazla olmayacak şekilde uygulanmalıdır.

Stafilokokal enfeksiyonlar normal olarak 48-72 saat içinde yanıt oluştururlar. Tedavi süresi enfeksiyonun tipine ve şiddetine ve hastanın oluşturduğu yanıtı bağlıdır. Bakteriyel endokardit için, genel olarak kabul edilen kür, ya tek başına veya diğer antibiyotiklerle beraber intravenöz olarak en az 3 hafta boyunca 6 saatte bir 500 mg vankomisindir.

#### **Serum düzeylerinin terapötik sınıflaması**

Çoklu intravenöz dozları takiben infüzyon tamamlandıktan 2 saat sonra ölçülen pik serum konsantrasyonları 18-26 mg/litredir. Sonraki dozdan hemen önce ölçülen en düşük düzeyler 5-10 mg/litre olmalıdır. Ototoksosite 80-100 mg/litre'lik serum ilaç düzeyleri ile ilişkilidir, ancak serum düzeyleri 30 mg/litre düzeyinde veya bu değer altında tutulduğunda ototoksosite nadiren görülmektedir.

#### **Solüsyonun hazırlanması**

Kullanım sırasında 500 mg'lık Vancomycin HCL DBL 500 mg Liyofilize Toz İçeren IV Enjektabl Flakona 10 ml steril enjeksiyonluk su ekleyiniz. Benzer olarak, 1 g'lık Vancomycin HCL DBL 1 g Liyofilize Toz İçeren IV Enjektabl Flakona 20 ml steril enjeksiyonluk su ekleyiniz. Bu şekilde hazırlanan flakonlar, 50 mg/ml'lik solüsyon verecektir. Gerekli olan bir sonraki dilüsyon, uygulama metoduna bağlıdır.

#### **i) Aralıklı infüzyon (tercih edilen uygulama metodu):**

500 mg vankomisin içeren yeni hazırlanmış solüsyon, en az 100 ml dilüe edici ile seyreltilmelidir. 1 g vankomisin içeren yeni hazırlanmış solüsyon, en az 200 ml dilüe edici ile seyreltilmelidir.

Sodyum klorür intravenöz infüzyon veya dekstroz intravenöz infüzyon uygun dilüe edicilerdir. Uygulanacak olan dozlar 10 mg/dk'dan fazla olmayacak şekilde intravenöz olarak uygulanmalıdır. Daha kısa zaman periyodunda veya daha yüksek konsantrasyonlarda uygulanırsa, tromboflebite ek olarak belirgin tansiyon düşmesine neden olma olasılığı vardır. Hızlı infüzyon ayrıca kızarıklık, boyun ve omuzlar üstünde geçici döküntülere de neden olur.

**ii) Devamlı infüzyon (yalnız aralıklı infüzyon mümkün olmadığında kullanılmalıdır):**

24 saate kadar enjekte olacak istenilen dozu elde etmek için, yeterli miktardaki % 9 sodyum klorür enjeksiyon veya %5 enjeksiyonluk sudaki glukoza 1g veya 2g vankomisin eklenebilir.

**Oral:**

Her ne kadar ciddi hastalarda 2 g/güne kadar vankomisin kullanılmış olsa da, 7-10 gün boyunca 6 saatte bir 125 mg veya bölünmüş dozlar olarak günde 500 mg önerilmektedir. Günlük toplam doz 2 g'ı geçmemelidir.

Flakonun hazırlandıktan sonra, seçilen dozlar 250 mg (5 ml) veya 125 mg (2.5 ml), 30 ml su ile seyreltilebilir ve hastaya içmesi için verilebilir veya seyreltilen madde nazogastrik tüp ile uygulanabilir. Psödomembranöz kolit ve stafilokokal enterekolit dışındaki durumlar için vankomisin oral olarak etkili değildir.

**Pediyatrik popülasyon:**

**İntravenöz:**

Genel intravenöz doz, 6 saatte bir verilen (günlük toplam doz, 40 mg/kg vücut ağırlığı) 10 mg/kg'dır. Her bir doz en az 60 dakikalık periyotlarla uygulanmalıdır. Yeni doğanlarda ve bebeklerde günlük doz daha düşük olabilir. Bir haftalık bebeklerde 12 saatte bir ve daha sonra 1 aya kadar 8 saatte bir 10 mg/kg dozu takiben 15 mg/kg başlangıç dozu önerilmektedir. Serum vankomisin konsantrasyonlarının yakın takibi bu hastalarda yapılabilir.

**Oral:**

7-10 gün boyunca 3'e veya 4'e bölünmüş 40 mg/kg vankomisin uygulanabilir. Günlük total doz 2 g'ı geçmemelidir.

**Geriatrik popülasyon:**

Ototoksisitesi ve nefrotoksisitesinden dolayı, böbrek yetmezliği olan ve önceden işitme kaybı olan hastalarda vankomisin dikkatle kullanılmalıdır. Yaşlı olanlar özellikle risk altındadır. Dozlar, serum seviyeleri baz alınarak titre edilmelidir. Kan düzeyleri takip edilmeli ve böbrek fonksiyon testleri düzenli olarak yapılmalıdır. Yaşlı hastalar özellikle işitme bozukluğuna karşı hassastırlar ve 60 yaşın üstündekilere işitme fonksiyonu için bir seri test yapılmalıdır. Diğer nörotoksik maddelerin eş zamanlı veya ardışık kullanımından sakınılmalıdır. (Bunlar için özel kullanım uyarıları ve önlemlerine bakınız) .

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda vankomisin dozları, böbrek bozukluğunun derecesine, neden olan organizmaların duyarlılığına, enfeksiyon şiddetine ve ilacın serum konsantrasyonuna göre ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen bir başlangıç dozu da 15 mg/kg'dır, bu dozu böbrek fonksiyonu ve ilacın serum konsantrasyonları esasına dayanan dozlar takip eder.

Uzun süren tedavi ile ilaç birikimi ortaya çıkabilir ve serum düzeylerinin düzenli takibi yapılmalıdır. Bunun için aşağıdaki kılavuz kullanılabilir. Bu veri, diyalizdeki anefrik hastalar için geçerli değildir.

Kreatin klerensi	Vankomisin Dozu
ml/dk/kg	mg/kg/24 saat
2.0	30.9
1.5	23.2
1.0	15.4
0.5	7.7
0.2	3.1

Anefrik hastalarda, 15 mg/kg'lık yükleme dozunu takiben 1.9 mg/kg/24 saatlik doz verilmelidir. Belirgin böbrek bozukluğu olan hastalarda tek başına 250 mg-1 g'lık idame dozu uygun olduğundan, dozlar her gün yerine birkaç günde bir verilebilir. Anüride her 7-10 günde bir 1 g doz önerilmektedir.

Hemodiyalizdeki hastalarda, ilaç hemodiyaliz ile önemli ölçüde uzaklaştırılmaz. Her 7 günde bir verilen 1 g vankomisin etkili kan düzeyleri oluşturmaktadır. İlaç birikimini ve toksisiteyi önlemek için serum düzeyleri ölçülmelidir. Serumdaki yarılanma ömrü 120-216 saattir.

Peritoneal diyaliz yapılan hastalarda, vankomisinin yarılanma ömrü 18 saat civarındadır. Peritoneal diyaliz sırasında serum düzeylerinin aşırı azalmasını önlemek için diyalizata 25 µg/ml konsantrasyonda vankomisin eklenebilir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Vankomisin, bu ilaca duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### **Uyarılar**

Geçici şiddetli hipotansiyon komplikasyonları (şok ve nadiren de kalp durmasını da içeren), histamin benzeri cevaplar ve makülopapular veya eritamatöz döküntülerin ("kırmızı adam sendromu" veya "kırmızı boyun sendromu") infüzyon hızı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hızlı infüzyonla ilişkili reaksiyonları önlemek için vankomisin, 10 mg/dk hızdan fazla olmayacak şekilde sulu solüsyon içinde enjekte edilmelidir. İnfüzyon durdurulması ile genellikle bu reaksiyonlar sonlanmaktadır. Bebek ve çocuklar için 1 saatin üstünde yavaş infüzyonlar önerilmektedir.

Vankomisinin toksisitesi ve nefrotoksitesinden dolayı, böbrek bozukluğu olan hastalarda vankomisin dikkatle kullanılmalıdır. Yüksek kan konsantrasyonları veya uzayan tedavi ile toksisite riski artmaktadır. Bundan dolayı kan düzeyleri izlenmelidir ve bu tür hastalarda vankomisin kullanılması gerekiyorsa doz ayarlanmalıdır.

Diğer nefrotoksik ilaçların birlikte veya peşpeşe kullanımı dikkatli takip gerektirir ve mümkünse bu tip kullanımdan kaçınılmalıdır.

İnflamatuvar intestinal mukoza bozukluğu olan bazı hastalarda oral vankomisin kullanımından dolayı önemli derecede sistemik absorpsiyon sonucu bu hastalar vankomisinin parenteral uygulanması sonucunda advers reaksiyon gelişmesi açısından risk altında olabilirler. Risk, böbrek bozukluğu olan hastalarda daha yüksektir. Vankomisinin sistemik ve renal klerenslerinin yaşlılarda azaldığına dikkat edilmelidir.

Daha önceden işitme kaybı olan hastalarda mümkünse vankomisinden kaçınılmalıdır. 60 yaşın üstündeki hastalara seri işitsel fonksiyon testi önerilmektedir. Kullanılırsa, dozun kan konsantrasyonlarının takip edilmesi ile ayarlanması çok önemlidir. Sağırılık öncesi tinnitus oluşabilir. Yaşlılar işitme hasarına daha duyarlıdır. Diğer antibiyotiklerden elde edilen deneyimler, tedavinin durdurulmasına rağmen sağırılığın ilerleyebileceğini göstermektedir.

### **Önlemler**

Vankomisin dokuyu oldukça tahriş etmektedir ve intramusküler olarak enjekte edilirse enjeksiyon bölgesinde nekrozların oluşmasına yol açmaktadır. Vankomisin alan birçok hastada ağrı ve tromboflebit ortaya çıkar ve bunlar bazen şiddetlidir. İlaç % 5 dekstroz veya % 0.9 normal salin (2.5- 5 mg/ml) solüsyonu şeklinde sulandırılarak uygulanırsa ve enjeksiyon bölgesi düzenli olarak değiştirilirse, tromboflebitin şiddeti ve sıklığı en aza indirilebilir.

Vankomisin alan tüm hastalar, periyodik olarak hematolojik testleri, idrar analizleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testi yaptırmalıdır.

Anestetiklerin neden olduğu miyokardiyal depresyon vankomisin ile artabilir. Anestezi sırasında dozlar iyice seyreltilmelidir ve yakın kardiyak takiple yavaş enjeksiyon ile uygulanmalıdır. Pozisyon değiştirmek için infüzyonun bitip harekete izin vermesine kadar beklenmelidir.

Oral vankomisin alan hastalar hoş olmayan tadı için uyarılmalıdır.

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

Vankomisin ve anestetik ilaçların eş zamanlı uygulanması, eritema, histamin benzeri kızarma ve anafloktoid reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir.

Vankomisinin Amfoterisin B, streptomisin, neomisin, gentamisin, kanamisin, amikasin, tobramisin, basitrasin, polimiksin B, kolistin ve sisplatin gibi nefrotoksik veya nörotoksik ilaçlarla eş zamanlı uygulanması dikkatli takip gerektirmektedir.

Etakranik asit ve furosemid gibi diüretikler ototoksisiteyi arttırmaktadır.

Kolestiraminin in-vitro olarak vankomisini bağladığı gösterilmiştir. Bundan dolayı, oral vankomisin kolestiramin ile kullanılırsa, ilaçlar birkaç saat arayla uygulanmalıdır.

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

#### **Genel Tavsiye**

Gebelik kategorisi :C

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

Vancomycin HCL DBL'nin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

### **Gebelik dönemi:**

Teratolojik çalışmalarda vankomisin dozu sıçanlarda insan dozunun 5 katı, tavşanlarda insan dozunun 3 katı olarak uygulanmıştır ve vankomisine bağlı olarak fötusun zarar gördüğünü gösteren bir kanıt bulunamamıştır. Kontrollü klinik bir çalışmada, ciddi stafilokok enfeksiyonları için hamile kadınlara intravenöz yolla uygulanan vankomisin hidroklorürün bebekler üzerindeki potansiyel ototoksik ve nefrotoksik etkileri incelenmiştir. Vankomisin, plasentaya geçer. Embriyonal ve neonatal ototoksisite ve nefrotoksisite gözardı edilemez. Gebe kadınlarda güvenliliği ile ilgili yeterli veri yoktur. Gebelerde ancak anneye yararı fötusa zararından fazla ise ve mutlaka gerekliyse kullanılabilir.

### **Laktasyon dönemi:**

Vankomisin süte geçer ancak yeni doğanlara zararı olup olmadığı bilinmemektedir. Bundan dolayı beklenen yararlar herhangi bir riske ağır basmadıkça bebekler emzirilmemelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite:**

Üreme yeteneği üzerine bir etkisi yoktur.

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

Uygulanabilir değildir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler, organ ve sistemler sınıflaması ve sıklığına göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

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

Çok yaygın yan etkiler, flebit ve psödo-alerjik reaksiyonlardır.

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

Seyrek: Trombositopeni, nötropeni, agranülositoz, eozinofili

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonları

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Geçici ya da geçici olmayan işitme kaybı

Seyrek: Kulak çınlaması, baş dönmesi

### **Kardiyak hastalıkları**

Çok seyrek: Kardiyak arrest

**Vasküler hastalıkları**

Yaygın: Kan basıncında düşme, tromboflebit  
Seyrek: Vaskülit

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Dispne, stridor

**Gastrointestinal hastalıkları**

Seyrek: Bulantı  
Çok seyrek: Psödomembranöz enterokolit

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Eksantem ve mukozal inflamasyon, kaşıntı, ürtiker  
Çok seyrek: Eksfoliyatif dermatit, Stevens- Johnson sendromu, Lyell sendromu, liner IgA büllöz dermatit

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın: Serum kreatinin ve serum üre konsantrasyonlarının artışına bağlı olarak böbrek yetmezliği  
Seyrek: İnterstisyel nefrit, akut renal yetmezlik

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Vücut yüzeyinde ve yüzde kızarıklık, göğüs ve kaslarda ağrı ve spazm  
Seyrek: Ateş ve titreme

**4.9. Doz aşımı ve Tedavisi**

Glomerüler filtrasyon devamını sağlayan destekleyici bakım önerilmektedir. Vankomisin hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile çok az miktarda kandan uzaklaştırılır. Amberlite resin WAD-4 ile hemoperfüzyonun kısıtlı yararı olduğu bildirilmiştir.

**5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER****5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Glikopeptid antibakteriyeller

ATC kodu: JO1XA01

Vankomisin, *Nocardia orientalis* (*Streptomyces orientalis*) kültürlerinden elde edilen bir trisiklik glikopeptit olarak tanımlanan biyolojik bir maddedir. Vankomisin, parenteral uygulama için hidroklorür tuzu olarak bulunur. İlaç gastrointestinal kanaldan emilmez ve ürünün sıvı solüsyonu psödomembranöz kolit tedavisinde oral olarak uygulanabilir.

Vankomisin bakteriyel bir antibiyotiktir, bakteriyel hücre duvarına bağlanır ve glikopeptit polimerizasyonunu bloke eder. Bu etki hücre duvarı sentezini hemen inhibe eder ve sitoplazmik membrana sekonder hasar verir.

Vankomisin, stafilokok, grup A beta hemolitik streptokok, *Streptococcus pneumoniae*, enterokok, korinebakter ve klostridyum türlerini içeren birçok gram pozitif organizmalara karşı etkilidir. Gram negative bakterilerde, mantar ve mayalarda klinik olarak etkinliği gösterilmemiştir ve bu yüzden sadece gram pozitif organizmaların neden olduğu şiddetli enfeksiyonlarda kullanılır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim

Vankomisin ağızdan çok az emilir. Normal renal fonksiyonlu hastalarda intravenöz olarak verilen 1 g'lık doz, iki saat sonra ortalama 25 µg/ml serum düzeyleri oluşturur. Renal bozukluğu olan hastalarda serum düzeyleri daha yüksektir ve toksisiteye neden olabilir.

### Dağılım

Normal renal fonksiyonlu hastalarda ilacın yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. Vankomisin, plevral, perikardiyal, asitik ve sinoviyal sıvılara hızlıca difüze olur. Normal meninklere ve serebrospinal sıvıya geçmez ancak akut menenjitili hastalarda terapötik konsantrasyonlara ulaşılabilir. Vankomisin, *Clostridium difficile*'i de içeren birçok gram pozitif organizmalarda etkilidir. Gram negatif bakteriler, mikobakteri ve mantarlar yüksek derece dirençlidirler. Gram pozitif bakterilerin birçok suşları in-vitro 0.5-5 µg/ml vankomisin konsantrasyonlarına duyarlıdır ancak birkaç *Staphylococcus aureus* suşunun inhibisyonu için 10-20 µg/ml gereklidir.

### Eliminasyon

Vankomisin idrara değişmeden geçer, en az % 80'i ilk 24 saatte geçer.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenik potansiyeli değerlendirmek için hayvanlarda uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır. Laboratuvar testlerinde vankomisin mutajenik bulunmamıştır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum edetat.

### 6.2. Geçimsizlik

Vankomisin solüsyonunun pH'sı düşüktür bu yüzden diğer bileşiklerle karıştırıldığında kimyasal ve fiziksel instabiliteye yol açar.

Kimyasal olarak, deksametazon sodyum fosfat, heparin sodyum, metisilin sodyum, fenobarbital sodyum, sodyum bikarbonat ile geçimsizdir.

### 6.3. Raf ömrü

36 aydır.

Hazırlandıktan sonra kullanımdaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 2-8 °C'de 4 gündür.



Mikrobiyolojik yönden, ilaç hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süresi ve kullanmadan önceki durumlar kullanıcının sorumluluğundadır ve normal olarak hazırlanan solüsyon kontrol altında olmadıkça ve aseptik şartlarda valide edilmedikçe saklama süresi 2-8°C’de 24 saatten fazla değildir.

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

25 °C’ nin altında saklayınız. Dış ambalajında saklayınız.

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

500 mg: 1 flakonluk plastik tıpalı berrak Tip I cam şişe  
1 g : 1 flakonluk plastik tıpalı berrak Tip I cam şişe

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

Tek kullanımlıktır. Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Orna İlaç, Tekstil, Kimyevi Maddeler Sanayi ve Dış Ticaret Limited Şirketi  
Fatih Sultan Mehmet Cad. Yayabeyi Sok. Arın İş Merkezi  
No: 9/4-5-6 Kavacık/İstanbul

### **8. RUHSAT NUMARASI**

106/84

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

İlk ruhsat tarihi: 10.11.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 10.11.2009

### **10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**