KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PENORAL Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her 1 kapsül; 250 mg ampisiline eşdeğer 288,67 mg ampisilin trihidrat içermektedir.

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

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül
No:1 Fildişi-Fildişi opak renkli sert jelatin kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PENORAL; duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu çeşitli enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde aşağıda belirtilen durumlarda kullanılır:

Genitoüriner sistem enfeksiyonları: *E. coli, Proteus mirabilis*, Enterokoklar, *Shigella sp, Salmonella typhi* ve diğer *Salmonella* türlerinde hassas olduğunda penisilinaz üretmeyen *Neisseria gonorrhoeae* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlar.

Solunum yolu enfeksiyonları: Penisilinaz üretmeyen stafilokoklar, beta laktamaz üretmeyen *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* dahil diğer streptokokların etken olduğu enfeksiyonlar.

Gastrointestinal sistem enfeksiyonları: *E. coli, Proteus mirabilis*, Enterokoklar, *Shigella sp*, *Salmonella typhi* ve diğer *Salmonella* türlerinin hassas olduğu gösterildiğinde, bu mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonlar.

Menenjit: Ampisiline hassas, *Neisseria menengitidis* kökenlerinin etken olduğu enfeksiyonlar.

Gerektiğinde enfeksiyonun yerine göre gerekli cerrahi müdahaleler uygulanmalıdır.

Etken mikroorganizmanın ve PENORAL'e duyarlılığın belirlenmesi için bakteriyolojik incelemeler yapılmalıdır. Ancak tedaviye, duyarlılık testi sonuçları beklenmeden de başlanabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:
Erişkinlerde ve 20 kg'ın üzerindeki çocuklarda gonore haricinde genitoüriner ve gastrointestinal enfeksiyonlarda; günlük total doz 6 saatte bir 500 mg'dır. Ağır ve kronik enfeksiyonlarda doz daha da arttırılabilir.

Gonore tedavisinde; tek alımda eş zamanlı oral 3,5 g ampisilin ve 1 g probenesid önerilir. İzlem kültürleri tedaviden 7 ve 15 gün sonra yapılmalıdır. Kadınlarda tekrarlayan dozlar önerilmektedir. Prostatit ve epididimit gibi komplikasyonlar geliştiği zaman uzamış yoğun tedavi önerilir.

Solunum yolu enfeksiyonlarında; günlük mutad doz 6 saatte bir 250 mg'dır. A grubu beta hemolitik streptokoklarla oluşan enfeksiyonlarda, akut romatizmal ateş oluşmasını önleyebilmek için tedavi en az 10 gün sürdürülmelidir.

Kronik üriner sistem ve bağırsak enfeksiyonlarının tedavisi sırasında bakteriyolojik ve klinik değerlendirme sık aralıklarla yapılmalıdır. Asgari dozlardan düşük doz uygulanmamalıdır.
İnatçı ve ciddi enfeksiyonlarda daha yüksek dozlar kullanılmalıdır. Bu tür enfeksiyonlarda tedavinin birkaç hafta sürdürülmesi gerekir. Tedavi sona erdirildikten sonra klinik ve/veya bakteriyolojik takibin birkaç ay sürdürülmesi gerekebilir.

Uygulama şekli:
PENORAL oral olarak yemeklerle birlikte alınabilmesine rağmen; maksimum absorbsiyon yemeklerden bir saat önce veya iki saat sonra alındığında elde edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:
Kreatinin klerensi 10-50 arasında olan ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <10 mL/dak) doz ayarlaması gereklidir.
Kreatinin klerensi >50 mL/dak ise 6 saatte bir uygulanır.
10-50 mL/dak arasında kreatinin klerensi değerlerinde 6 veya 12 saatte bir uygulanır.
Kreatinin klerensi <10 mL/dak ise her 12-24 saatte bir uygulanır.
Hemodiyaliz: Orta derecede diyaliz edilebilme özelliğine sahiptir (%20-50). Doz uygulanması diyalizden sonra gerçekleştirilmelidir.
Periton diyalizi: Orta derecede (%20-50) diyaliz edilebilir. Her 12 saatte bir 250 mg uygulanır.
Devamlı arteriovenöz veya venovenöz hemofiltrasyon uygulanan hastalarda kreatinin klerensi 10-50 mg/mL arası olan hastalardaki doz uygulanır; yaklaşık filtratın litresi başına 50 mg ampisilin uzaklaştırılmaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer fonksiyonları normal hastalarda ampisilinin yarılanma ömrü 1,3 saat iken sirozlu hastalarda 1,9 saat olmaktadır. Doz ayarlaması gerekliliği bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
20 kg ve altındaki çocuklarda genitoüriner ve gastrointestinal enfeksiyonlarda; günlük total

doz 6 saatte bir 50-100 mg/kg/gün'dür. Solunum yolu enfeksiyonlarında; günlük mutad doz eşit dozlara bölünmüş olarak (6-8 saatte bir) 25-50 mg/kg/gün'dür.
Penisilinler, temelde değiştirilmeden böbrekler aracılığı ile atılırlar. Bu nedenle renal fonksiyonları olgunlaşmamış yeni doğanlarda ve küçük bebeklerde, penisilin atılımı gecikebilir. Yeni doğan ve küçük bebeklerde doz, etkili terapötik düzeyi sağlayacak en düşük doz ile uyumlu olarak kullanılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Doz ayarlaması gerekmez.

4.3. Kontrendikasyonlar
PENORAL, ampisiline, içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine ve beta-laktam grubu (penisilinler, sefalosporinler vb.) antibiyotiklere alerjisi olanlarda kontrendikedir.
penisilinaz içeren organizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedaviye başlamadan hastanın beta-laktam antibiyotiklerine duyarlılığı sorgulanmalıdır.

Penisilin tedavisi uygulanan hastalarda ciddi ve hatta ölümle sonuçlanabilen anafilaktoid aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu tip reaksiyonlar özellikle birçok alerjene duyarlılığı olan kişilerde ve parenteral uygulamada oral uygulamaya göre daha sık görülmüştür. Penisiline aşırı duyarlılığı olan kişilere sefalosporinlerle tedavi uygulandığında ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabildiği bildirilmiştir. Penisilin tedavisine başlamadan önce penisilin, sefalosporin ve diğer alerjenlere karşı önceden aşırı duyarlılık reaksiyonu olup olmadığı iyice soruşturulmalıdır. Ciddi anafilaktik reaksiyonların adrenalin ile acil tedavisi şarttır. Endikasyona göre oksijen, intravenöz steroidler uygulanmalı, hava yolunun açık tutulması sağlanmalı ve gerekirse entübasyon uygulanmalıdır.

Uzun süreli tedavide tüm güçlü ilaçlarda olduğu gibi hematopoetik sistem, böbrek ve karaciğer fonksiyonları belirli aralıklarla izlenmelidir.
Tedavi sırasında bakteriyel patojenler (*enterobacter, pseudomonas*) ve mantarlarla (*candida*) süperenfeksiyon ihtimali unutulmamalıdır. Böyle bir durumda ilaç kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.
Etkeni bir virüs olan enfeksiyöz mononükleozda ve/veya lenfoid orijinli akut ya da kronik lösemi şüphesinde kullanılmamalıdır. Ampisilin uygulanan enfeksiyöz mononükleozlu hastalarda yüksek oranda deri döküntüsü bildirilmiştir.
Sifilisten de şüphe edilen gonokok enfeksiyonlarında, ampisilin tedavisine başlanmadan önce karanlık alan değerlendirmeleri yapılmalıdır. Sifilis lezyonlarından şüphe edilmeyen ve ampisilin ile tedavi edilen hastalarda da ampisilin tedavisinin sifilis lezyonlarını baskılama olasılığına karşı, sifilis için serolojik testler birkaç ay boyunca her ay uygulanmalıdır.
Aynı zamanda sifilis hastalığı da taşıyan kişilerde uygun bir parenteral penisilin tedavisi de eklenmelidir.
Ampisilin tedavisi, özellikle stafilokoksik enfeksiyonlarda, cerrahi girişime duyulan gereksinimi ortadan kaldırmaz.
Uzun süreli kullanımı, duyarlı olmayan mikroorganizmaların gelişmesiyle sonuçlanabilir.
Streptokoksik enfeksiyonlarda, organizmaları elimine edebilecek süre boyunca (minimum 10 gün) uygulanmalıdır, aksi taktirde streptokoksik hastalık sekelleri meydana gelebilir. Tedavi bitiminde streptokok eradikasyonunun kanıtlanması için kültür alınmalıdır.

Böbrek yetmezliğinde kullanım için bakınız Bölüm 4.2.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

- Allopürinol ile kullanımı: Özellikle hiperürisemik hastalarda deri döküntüsü riskini arttırabilir.
- Bakteriyostatik antibiyotiklerle kullanımı: Kloramfenikol, eritromisin, sulfonamid ve tetrasiklinler penisilinlerin bakterisidal etkisini bozabilir. Bu durum *in vitro* gösterilmiş olmakla beraber klinik açıdan geçerliliği iyi dokümante edilmemiştir.
- Oral kontraseptiflerle kullanımı: Etkilerinde azalma görülebilir. Hastaların uyarılması gereklidir.
- Probenesid ile kullanımı: Ampisilinin renal tüplerden sekresyonunu azaltarak ampisilinin kan düzeylerinin artmasına ve/veya ampisilin toksisitesine neden olur.
- Metotreksat ile etkileşim: Penisilinlerle eş zamanlı kullanım metotreksatın etkisini artırabilir.
- Ampisilin ile aminoglikozitler arasında *in vitro* inaktivasyon gözlendiği için bir arada kullanılmamalıdır.
- Ampisilin disülfiram ve antikoagülanların etkilerini arttırabilir.

<u>Laboratuvar testleri ile etkileşimi:</u>
PENORAL tedavisinden sonra idrarda yanlış pozitif glukoz saptanabilir. Ampisilin idrarda yüksek konsantrasyonlara eriştiğinde Clinitest, Benedict veya Fehling çözelti gibi bakır sulfat içeren testler ile yapılan glukoz testleri yanlış pozitif sonuç verebilir. Bu nedenle idrarda glukozun, enzimatik glukoz oksidasyonuna dayanan testler ile aranması uygundur.
Ampisilinin gebe kadınlara verilmesinin ardından, plazma total konjuge östriol, östriol glukuronid, konjuge östrion ve östradiol konsantrasyonlarında geçici düşüşler gözlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Hiçbir etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Hiçbir etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
PENORAL için gebelerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.
PENORAL kullanımı sırasında çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar için bir uyarı bulunmamaktadır. Ancak östrojen içeren oral kontraseptiflerin etkisini azaltabileceğinden ilacın alındığı süre içinde başka bir etkili doğum kontrol yöntemine de başvurulması önerilebilir (Bakınız Bölüm 4.5)

Gebelik Dönemi:
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. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Oral-ampisilin sınıfı antibiyotikler, doğum sırasında zayıf emilirler. Kobaylarda yapılan çalışmalar, ampisilinin i.v. uygulanmasının uterus tonüsünde ve kontraksiyonların sıklığında hafif azalmaya yol açtığını fakat kontraksiyon gücünü ve süresini artırdığını göstermiştir. Ancak, bu ilaçların insanlarda doğum sırasındaki kullanımlarının fetus üzerinde erken ya da geç advers etkileri olup olmayacağı, forseps veya diğer obstetrik girişim kullanılma olasılığım artırıp artırmayacağı veya doğum süresi üzerinde uzama etkisi yapıp yapmayacağı veya yeni doğandaki resusitasyon gerekliliği üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Laktasyon Dönemi:
Ampisilin anne sütünde PENORAL'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı taktdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. Ampisilin bebekte sensitizasyona yol açabilir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PENORAL'le tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Üreme Yeteneği / Fertilite:
Uzun dönem hayvan çalışmaları PENORAL'in üreme yeteneği ve fertilite üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermemiştir. İnsanlarda bu konu ile ilgili yeterli klinik çalışma mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PENORAL'in araç ve makine kullanımı üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Agranülasitoz, anemi, hemolitik anemi, eosinofili, lökopeni, trombositopeni, trombositopenik purpura (Genellikle tedavinin kesilmesi ile geri dönerler ve bir aşırı duyarlılık reaksiyonu oldukları düşünülür), kanama zamanında uzama

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Anaflaksi (parenteral formlarda daha sıktır)
Bilinmiyor: Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Ateş, penisilin ensefalopatisi, nöbet

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Bilinmiyor: Laringeal stridor

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Diyare, bulantı ve kusma
Seyrek: Psödomembranöz kolit, hemorajik kolit
Bilinmiyor: Siyah tüylü dil, enterokolit, glossit, ağızda veya dilde yara, stomatit, iştah artışı

Hepato-bilier hastalıkları
Seyrek: Hepatit, sarılık
Bilinmiyor: AST yükselmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Ürtiker, döküntü (eritematöz hafif pruritik makülopapüler döküntü oldukça sık görülür ve genellikle tedavinin ilk haftasında, avuç içleri, ayak tabanları ve ağız mukozası da dahil olmak üzere tüm vücuda yayılır. Genellikle 3-7 gün içinde son bulur).
Seyrek: Eritema multiforme, toksik epidermal nekroz, Stevens-Johnson sendromu,
Bilinmiyor: Eksfoliyatif dermatit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Seyrek: İnterstisiyel nefrit

Diğer penisilinlerde olduğu gibi aşın duyarlılığa bağlı reaksiyonlar oluşabilir. Bu reaksiyonlar penisiline aşırı duyarlılık durumlarında veya alerji, astım, saman nezlesi veya ürtikeri olanlarda daha sık görülür. Oluşabilecek döküntülerin hekim tarafından dikkatle aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluşup oluşmadığı ayırt edilmelidir. Ürtiker ve diğer deri döküntüleri ile serum hastalığı benzeri reaksiyonlar antihistaminikler ve gerekirse sistemik kortikosteroid uygulanması ile kontrol altına alınabilir. Bu tip reaksiyonların görülmesi halinde ampisilin ile tedavinin kesilmesi uygundur, ancak yalnız ampisiline cevap veren hayati tehlike durumları göz önüne alınarak karar hekim tarafından verilmelidir.

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: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Belirtiler:
Aşırı doz semptomları arasında nöromüsküler hipersensivite (ajitasyon, halüsinasyonlar, istemsiz kas hareketleri, konfüzyon, nöbetler) ve özellikle renal bozukluklarda olmak üzere elektrolit düzensizlikleri (potasyum ve sodyum tuzları) bulunmaktadır.

Tedavi:
Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, ampisilin sınıfı antibiyotikler hemodiyalizle dolaşımdan çıkarılabilirse de periton diyalizi etkisizdir. Semptomlara yönelik destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta-laktam antibakteriyeller, penisilinler
ATC Kodu: J01CA01

PENORAL, penisiline hassas Gram-pozitif ve birçok Gram-negatif patojene karşı bakterisid etkinliği olan geniş spektrumlu semisentetik bir penisilindir. (Ancak ampisilin beta

laktamazlar tarafından parçalandığından, etki spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez).

Etki mekanizması: Mikrobun bölünmesi sırasında hücre duvarı sentezini engelleyerek etki gösterir. Ampisilinin aktif çoğalma dönemindeki hassas organizmalara karşı bakterisidal etkisi benzil penisilin gibidir. Bir veya daha fazla penisilin bağlayan protein (PBP) bağlanarak hücre duvarındaki peptidoglikan biyosentezinin son aşamasını inhibe eder.

Mikrobiyolojisi:
İn vitro çalışmalarda ampisiline duyarlı olduğu belirlenen bakteriler;
Gram-pozitif mikroorganizmalar: Hemolitik ve hemolitik olmayan streptokoklar. *Streptococcus pneumoniae*, penisilinaz salgılamayan stafilokoklar, *Clostridia türleri, B. anthracis, Listeria monocytogenes,* Enterokok suşlarının çoğu.

Gram-negatif mikroorganizmalar: *H. influenzae, N. gonorrhoeae, N. meningitidis, Proteus mirabilis ile Salmonella, Shigella* ve *E. coli'nin* birçok suşu.

Ampisilin penisilinaza dayanıklı değildir, bu nedenle penisilinaz üreten bakterilere, özellikle rezistan stafilokoklara etkin değildir. *Pseudomonas*'ın tüm suşları ile *Klebsiella ve Enterobacter* suşlarının çoğu ampisiline dirençlidir. *Ricketsia ve Mycoplasma*'lar ve büyük virüsler üzerinde etkisi yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Erişkinlerde aç karnına ağız yolu ile 250 mg alındığında bir iki saat içinde 2 mcg/mL'lik kan serum düzeyine erişir. 6 saat boyunca serumda saptanabilir. Oral emilim %50'dir.

Dağılım:
Ampisilin, vücut doku ve sıvılarının çoğuna kolaylıkla yayılır. Beyin ve beyin-omurilik sıvısına geçebilmesi ancak meninksler iltihaplı olduğunda mümkündür. Ampisilin büyük oranda değişmeden böbreklerden atıldığı için idrardaki konsantrasyonu yüksektir. Ampisilin safraya geçer ve safrada serum konsantrasyonundan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Ampisilinin proteine bağlanma oranı düşük olup yaklaşık %20 kadardır. Erişkinlerde aç kamına ağız yolu ile 250 mg alındığında 1-2 saat içinde (T_{maks}) 2 mcg/mL'lik kan serum düzeyine erişir (C_{maks}). Altı saat boyunca serumda saptanabilir.

Biyotransformasyon:
Ampisilinin sadece %10'u metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:
Ampisilin büyük oranda değişmeden böbreklerden atıldığı için idrardaki konsantrasyonu yüksektir. Değişmemiş ilaç olarak %90'ı idrar ile 24 saatte atılır. Probenesid ampisilinin tübüler sekresyonunu inhibe ederek atılımını geciktirir. Eliminasyon yarılanma ömrü 1-1,8 saattir.

Doğrusallık doğrusal olmayan durum:
Ampisilin çift kompartmanlı modele uyan farmakokinetiğe sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:
Özellikle bebeklerde hafif bir SGOT artışı bildirilmiş olmakla birlikte klinik önemi bilinmemektedir. Mutad dozdan yüksek ve sık tekrarlanan intramusküler enjeksiyon uygulanan kişilerde hafif ve geçici SGOT yükselmesi bildirilmiştir. Ancak eldeki verilere göre SGOT ampisilin sodyumun enjekte edildiği alanda açığa çıkmaktadır, kanda bu enzimin yüksek değerlerde saptanmasının karaciğer ile ilgisi olmayabilir.

Böbrek yetmezliği:
Anüri ve son evre böbrek yetmezliğinde eliminasyon yarılanma ömrü 7-20 saate uzayabilir. Kreatinin klerensi azalmış böbrek yetersizliği hastalarında dikkatle doz ayarlaması gereklidir.

Pediyatrik hastalar:
Çocuklardaki eliminasyon yarılanma ömrü erişkinler ile aynıdır. Çocuklarda kullanılan doz erişkin dozunu aşmamalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ampisilinin karsinojenik, mutajenik potansiyelini ve erkek ile kadında üreme üzerine etkilerini araştırmak için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Bu nedenle yeterli veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Talk
Magnezyum stearat
Kapsül boyar maddeler (titanyum dioksit)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
15-30 °C arasında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC – Al blister
Kutuda 12, 16, 24 ve 100 kapsüllük blister ambalajlarda.

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

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

110/46

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30/06/1972
Ruhsat yenileme tarihi: 16.02.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ