

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NETROMYCİNE® Enjektabl 400 mg/2 ml Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 150 mg Netilmisin (sülfat olarak)

Yardımcı maddeler:

Benzil alkol.....18 mg

Sodyum sülfat anhidrus.....4.4 mg*

Sodyum hidroksit.....**

*Üretim sırasında meydana gelen kayıpları önlemek için % 10 eksis ilave edilmiştir.

** pH'ı 5.0 - 7.0'ye ayarlamak için ilave edilir.

“Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.”

3. FARMASÖTİK FORM

Steril, apirojen enjektabl solüsyon. Parenteral uygulama içindir (intramusküler ve intravenöz).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

NETROMYCİNE Enjektabl aşağıdaki bakterilerin duyarlı türlerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde endikedir: *Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* grubu bakteriler, *Citrobacter* türleri, *Proteus* türleri (indol pozitif ve indol negatif türler), *Pseudomonas aeruginosa*, ve penisilin ve metisiline dirençli olanlar dahil olmak üzere koagülaz pozitif ve koagülaz negatif *Stafilokok* türleri ve *Neisseria gonorrhoeae*.

Klinik araştırmalar netilmisinin, şu durumlarda etkili olduğunu göstermiştir:

- Bakteriyemi, neonatal sepsis ve diğer septisemiler
- Solunum yolunun şiddetli enfeksiyonları
- Böbrek ve ürogenital sistem enfeksiyonları
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Yanıklar, yaralar, perioperatif enfeksiyonlar
- Peritonit dahil diğer karın içi enfeksiyonlar
- Gastrointestinal kanal enfeksiyonları

NETROMYCİNE Enjektabl'ın, tanısı konmuş ya da kuşkulanılan Gram negatif enfeksiyonlarının başlangıç tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Gram negatif enfeksiyon şüphesinde, netilmisin tedavisine duyarlılık testlerinin sonuçları alınmadan başlanabilir. Tedaviye devam edilmesi kararı, duyarlılık testlerinin sonuçlarına, hastanın toleransına ve alınan yanıtı göre verilmelidir.

Enfeksiyon etkeninin bilinmediği şiddetli enfeksiyonlarda, duyarlılık testlerinin sonuçları alınıncaya kadar hasta, bir penisilin ya da sefalosporin ile kombine edilerek netilmisin tedavisine alınabilir. Eğer anaerobik mikroorganizmadan kuşkulaniyorsa, NETROMYCİNE Enjektabl uygun bir antibakteriyel tedavi ile kombine edilerek uygulanmalıdır. Enfeksiyon etkeninin tanımlanmasından sonra, NETROMYCİNE tedavisi sürdürülmeli ya da başka bir tedaviye geçilmelidir.

Enfeksiyon etkenini saptamak ve netilmisine duyarlılığını belirlemek için bakteriyolojik testler yapılmalıdır. Testlerde 30 µg netilmisin içeren diskler kullanılabilir.

Duyarlılık testlerine göre enfeksiyon etkeni netilmisine dirençli ise ve hasta beklenen yanıtı vermiyorsa, uygun başka bir antibakteriyel tedaviye geçilmelidir.

Netilmisinin, *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda, karbenisilin ya da tikarsilin ile kombine edildiğinde etkili olduğu saptanmıştır. Streptokok türlerinin neden olduğu endokarditin tedavisinde netilmisin, penisilin grubu bir antibiyotikle kombine kullanılmış ve etkili bulunmuştur. Sepsis ya da stafilokok pnömonisinden kuşkulaniılan yenidoğanlarda, netilmisinin bir penisilinle kombine tedavisi endikedir.

Şiddetli stafilokok enfeksiyonlarında etkinliği gösterilmiş olan netilmisin, penisilin ya da diğer daha az toksik antibiyotikler kontrendikeyse ve duyarlılık testleri ile klinik değerlendirme uygunsu, endikedir. Duyarlı stafilokoklar ile Gram negatif patojenlerin birlikte neden oldukları karma enfeksiyonlarda netilmisin kullanılabilir.

Peri-operatif dönemde, duyarlı patojenlerin neden olduğu bilinen ya da neden olduğundan kuşkulaniılan enfeksiyonlarda, NETROMYCİNE Enjektabl tedavisine pre-operatif dönemde başlanması ve post-operatif dönemde devam edilmesi önerilir. Özellikle enfekte organ ameliyatlarında (örneğin, kolesistit, prostatit, genito-üriner yol), vücut sıvılarında enfeksiyon veya kontaminasyon ya da yabancı cisim varlığında (örneğin, kolanjit, safra taşı, idrar yolu enfeksiyonu, idrar yollarında taş, delici yaralanmalar), içi boş organların rüptürü veya perforasyonu mevcutsa ya da ameliyat sırasında bakteriyel kontaminasyon olasılığı varsa, peri-operatif kullanım düşünülmelidir. NETROMYCİNE Enjektabl, şüphelenilen ya da kanıtlanan mikrobiyal patojenlere karşı diğer uygun antibiyotiklerle birlikte uygulanmalıdır.

NETROMYCİNE Enjektabl, böbrek işlevlerinin normal olduğu erkeklerde (üretra ve rektum) ve kadınlardaki (üretra, serviks, rektum) akut, komplikasyonsuz gonokoksik enfeksiyonlarda endikedir.

Klinik araştırmalar NETROMYCİNE'nin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, sisomisin ve amikasin gibi diğer aminoglikozitlere dirençli olan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İnramüsküler ve intravenöz uygulamalarda önerilen doz aynıdır.

Doğru dozun saptanması için, tedavi öncesi hastanın kilosunun ölçülmesi gerekir. Obez hastalarda aminoglikozid dozajı yağsız vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır.

NETROMYCİNE Enjektabl, uygulamadan önce başka ilaçlarla karıştırılmamalı, önerilen uygulama yolu ve doz şemasına göre ayrı olarak uygulanmalıdır.

Netilmisinin serum konsantrasyonlarının yeterli düzeyde olduğunu ve aşırı yüksek olmadığını görmek için, en yüksek ve en düşük netilmisin serum konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilir. NETROMYCİNE Enjektabl, günde iki ya da üç doz şeklinde uygulandığında, en yüksek konsantrasyonlara uygulamadan 30-60 dakika sonra ulaşır ve bu değer 4-12 µg/ml arasındadır. Doz, en yüksek serum konsantrasyonu 16 µg/ml'nin üzerinde uzun süre kalmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Bir sonraki dozun uygulanmasından hemen önce ölçülen en düşük serum konsantrasyonunun 4 µg/ml'nin üzerinde olmamasına dikkat etmek gerekir. NETROMYCİNE Enjektabl, günde tek doz olarak uygulandığında, en yüksek konsantrasyonun 20-30 µg/ml arasında olması istenir.

Her hastada serum düzeylerinin yeterliliği belirlenirken, enfeksiyon etkeninin duyarlılığı, enfeksiyonun şiddetliliği ve hastanın savunma mekanizmalarının durumu göz önüne alınmalıdır.

Normal olarak tedavi süresi 7-14 gündür. Komplike enfeksiyonlarda, daha uzun süreli bir tedavi gerekli olabilir. Her ne kadar uzun süreli tedaviler iyi tolere edilirse de, normal tedavi süresinden daha uzun süre tedavi edilen hastalarda böbrek işlevlerinin, işitme derecesinin ve vestibüler işlevlerin yakından izlenmesi önerilir. Klinik olarak gerekli durumlarda, doz azaltılabilir.

Intramüsküler uygulama

Böbrek işlevleri normal hastalar

Erişkinler: Böbrek işlevleri normal olan hastalarda, idrar yolu enfeksiyonunda ya da hayatı tehdit etmeyen sistemik enfeksiyonlarda, günde 4.0 - 6.0 mg/kg netilmisinin, tek doz olarak veya iki ya da üç eşit doza bölünerek verilmesi önerilir.

Genellikle bu doz aralığında, düşük doz sınırı idrar yolu enfeksiyonlarında, yüksek doz sınırı ise sistemik enfeksiyonlarda uygulanır. Her iki durumda da dozun, hastalığın şiddetine ve hastanın durumuna göre ayarlanması uygundur.

40-60 kg arasındaki erişkinlerde, her 12 saatte bir 100 mg doz uygulanabilir veya 50-90 kilo arasında erişkinlerde, her 12 saatte bir 150 mg ya da her 8 saatte bir 100 mg verilebilir. Daha düşük ya da daha fazla ağırlığa sahip olan hastalarda doz, kg başına mg olarak hesaplanmalıdır.

Şiddetli enfeksiyonlu hastalarda, 7.5 mg/kg/gün, üç eşit doza bölünerek verilmelidir. Klinik olarak uygun görüldüğünde (genellikle tedaviye başladıktan 48 saat sonra) doz, 6 mg/kg/gün'e düşürülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalar

Prematüre ve miadında 1 haftalık ya da daha küçük yenidoğanlar: 6 mg/kg/gün (her 12 saatte bir 3.0 mg/kg verilir).

1 haftalıktan büyük yenidoğan ve bebekler: 7.5 - 9.0 mg/kg/gün (her 8 saatte bir 2.5-3.0 mg/kg verilir).

Çocuklar: 6.0 - 7.5 mg/kg/gün (her 8 saatte bir 2.0-2.5 mg/kg verilir).

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmalıdır. Olanaklar elveriyorsa, netilmisinin serum konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilir. Doz şeması, kesin sınırlamalar getirmez, ancak, netilmisin serum düzeyleri ölçülemiyorsa, hekim bir doz kılavuzu olarak bu şemadan yararlanabilir.

Doz ayarlaması yapılırken, eğer ilacın serum düzeyleri ölçülemiyorsa ve böbrek işlevleri stabilse, serum kreatinini ve kreatinin klirensi, böbrek yetmezliğinin derecesini saptamada en önemli ölçütlerdir.

Farklı aralıklarla doz uygulaması: Doz ayarlamasında kullanılacak yöntemlerden biri, normal dozu daha uzun aralıklarla vermektir. Serum kreatinin düzeyi ile netilmisinin yarılanma süresi orantılı olduğu için, uygun doz aralığı, bu ölçüte göre saptanabilir. Doz aralığını saat biriminden hesaplamak amacıyla, serum kreatinin düzeyi (mg/100 ml), 8 ile çarpılır. Örneğin, 60 kg ağırlığındaki bir hastanın serum keratinin düzeyi 3 mg/100 ml ise, 120 mg'lık (2 mg/kg) dozun 24 saatte (3x8) bir verilmesi uygundur.

Farklı doz uygulaması: Şiddetli bir sistemik enfeksiyonu ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, antibiyotiği daha sık aralıklarla, ancak daha düşük dozlarda vermek tercih edilebilir. Bu hastalarda, netilmisinin serum konsantrasyonları ölçülmelidir.

Önerilen yöntemler şunlardır:

1. Alışılan başlangıç ya da yükleme dozu verildikten sonra, 8 saatte bir verilecek azaltılmış dozu kabaca hesaplamak için, normalde önerilen doz, serum keratinin düzeyine bölünür (Tablo 1). Örneğin, 60 kg ağırlığında ve serum keratinin düzeyi 3 mg/100 ml olan bir hastaya, 120 mg (2 mg/kg) başlangıç ya da yükleme dozunu verdikten sonra, her 8 saatte bir 40 mg (120:3) netilmisin verilebilir.
2. Kreatinin klirens hızının bilindiği durumlarda 8 saatte bir verilecek olan idame dozu ise, aşağıdaki denklem yardımıyla hesaplanır:

$$\text{İdame dozu (8 saatte bir)} = \frac{\text{Ölçülen kreatinin klirensi}^*}{\text{Normal kreatinin klirensi}} \times \text{Normal idame dozu}$$

*ml/dakika/1.73 m² olarak kreatinin klirens hızı

Başlangıç ya da yükleme dozu, böbrek işlevleri normal olan hastalar için önerilen dozla aynıdır.

TABLO 1

Böbrek yetmezliği olan hastalar için doz şeması

(Normal başlangıç dozu verildikten sonra 8 saatte bir verilecek olan azaltılmış doz)

Serum kreatinini (mg/100 ml)	Yaklaşık klirensi (ml/dakika/1.73 m ²)	Normal dozun yüzdesi (%)
≤1.0	>100	100
1.1-1.3	70-100	80
1.4-1.6	55-70	65
1.7-1.9	45-55	55
2.0-2.2	40-45	50
2.3-2.5	35-40	40
2.6-3.0	30-35	35
3.1-3.5	25-30	30
3.6-4.0	20-25	25
4.1-5.1	15-20	20
5.2-6.6	<10	10

Yukarıdaki doz şeması, netilmisinin serum düzeyinin ölçülemediği durumlarda kullanılmak üzere verilmiştir. Böbrek yetmezliğinin artması, dozun daha da düşürülmesini gerektirebilir.

İntravenöz uygulama

Netilmisinin intravenöz uygulanması, özellikle septisemisi olan ya da şoka girmiş hastaların tedavisinde yararlı olabilir. Ayrıca, konjestif kalp yetmezliği, hematolojik hastalıklar, ağır yanıklar ya da kas kaybı olan hastalarda, tercih edilen uygulama yöntemi olabilir.

Erişkinlerde intravenöz uygulamada tek doz NETROMYCİNE Enjektabl, 50-200 mL steril serum fizyolojik ya da %5 dekstrozun sudaki çözeltisi ile seyreltilir. Bebeklerde ve çocuklarda, seyreltmede kullanılacak sıvı miktarı, hastanın sıvı gereksinimlerine göre saptanır. İnfüzyon 1.5 - 2 saatin üzerinde sürecek şekilde uygulanmalıdır.

Belirli durumlarda, bir doz NETROMYCİNE Enjektabl, 3-5 dakika içinde yavaş olarak doğrudan ya da intravenöz kanül yoluyla toplardamara uygulanabilir.

NETROMYCİNE Enjektabl, aşağıdaki parenteral solüsyonlarla fiziksel olarak geçimlidir ve 0.3 mg/ml'lik konsantrasyonlarda, etkinliğinde bir azalma olmadan, buzdolabında ya da oda sıcaklığında yaklaşık yedi güne kadar saklanabilir:steril enjeksiyonluk su, % 0,9 sodyum klorür solüsyonu, %3 ve %5 sodyum klorür solüsyonu, %5 dekstroz solüsyonu, %5 dekstroz elektrolit solüsyonu No. 48, %5 dekstroz elektrolit solüsyonu No. 75, %5 dekstroz + %0.9 sodyum klorür solüsyonu, %50 dekstroz solüsyonu, %5 sodyum bikarbonat solüsyonu, %5 dekstrozda %6 dekstran 75 solüsyonu, %10 dekstran 40 solüsyonu, %10 dekstroz solüsyonu, Ringer solüsyonu, Laktatlı Ringer solüsyonu, %5 dekstrozda laktatlı Ringer solüsyonu, %5 dekstrozda Isolyte P, %5 dekstrozda Isolyte M, %5 dekstrozda Isolyte E, %10 ve %20 Osmitol (mannitol) solüsyonu, %5 dekstrozda Plasma-Lyte M, Plasma-Lyte 148, %5 dekstrozda Plasma-Lyte 56, %5 dekstrozda Plasma-Lyte 148, %5 dekstrozda Ionosol B, %5 dekstrozda Ionosol T, %10 Travert Elektrolit No. 2, %10 Travert Elektrolit No. 3, %10 Gentran 40 ve %5 dekstroz, Polysal içinde %5 dekstroz, %5 Amigen enjektabl, %5 dekstrozda %5 Amigen, Normosol-R, Polysal (düz), Aminosal %5 enjektabl, Fre-Amine II %8.5 enjektabl, %10 fruktoz enjektabl, %5 dekstrozda %10 Rheomacrodex.

Özel Kullanım Şekilleri

Erkeklerde ve Kadınlarda Gonore: Tek bir intramüsküler enjeksiyon olarak, 300 mg NETROMYCİNE Enjektabl önerilir. Enjeksiyonun yarısı bir kalçaya, yarısı diğer kalçaya olacak şekilde, gluteal kasın üst dış kadranın içine yapılmalıdır. Çok zayıf veya çok şişman hastalarda doz, yağsız vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır.

Hemodiyaliz: Böbrek yetmezliği olan ve hemodiyalize giren hastalarda hemodiyalizle kandan uzaklaştırılan netilmisin miktarı, diyaliz yöntemi ve diğer etkenlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Sekiz saatlik bir hemodiyaliz uygulaması, kandaki netilmisin miktarını yaklaşık %63 oranında azaltabilir. Daha kısa bir hemodiyaliz uygulaması, daha az miktarda ilacın uzaklaştırılmasına neden olabilir. Her hemodiyaliz uygulamasından sonra önerilen doz, 2 mg/kg'dır. Çocuklarda, enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak, 2-2.5 mg/kg doz uygulanabilir.

İdrar Yolu Enfeksiyonları: Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda, özellikle enfeksiyon kronikse ve tekrarlıyorsa ve böbrek yetmezliğine neden olmamışsa, günde tek doz olarak 3 mg/kg ile tedavi edilebilir. Örneğin, 7-10 gün süreyle 150-200 mg netilmisin kas içine uygulanır.

Kombine tedavi

Netilmisin, diğer antibiyotiklerle kombine edildiğinde, böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastalar için önerilen dozlar azaltılmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Netilmisin ya da diğer aminoglikozitlere aşırı duyarlılığı olan ya da ciddi toksik reaksiyonlar görülen kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aminoglikozit kullanan hastalar, uygulamaya bağlı olarak ortaya çıkabilecek toksik etkilerden dolayı yakından izlenmelidir. Ciddi enfeksiyonlar nedeni ile 7-10 günden daha

uzun süre NETROMYCİNE Enjektabl kullanan erişkinler ve çocuklar veya yaşa, kiloya ya da tahmin edilen böbrek fonksiyona göre önerilen dozlardan daha yüksek dozlarla tedavi gören hastalarda, tedavi süresince böbrek fonksiyonlarının ve serum elektrolitlerinin düzenli aralıklarla değerlendirilmesi gerekir.

Netilmisin tedavisi sırasında görülebilen nefrotoksisite genellikle hafif olmasına rağmen, tedavi sırasında böbrek işlevlerinin yakından izlenmesi önerilir. Nefrotoksisite riski, böbrek yetmezliği olan, uzun süre ya da yüksek dozlarda tedavi edilen hastalarda ve yaşlılarda daha fazladır.

Netilmisin tedavisi sırasında ototoksisite, her ne kadar diğer aminoglikozitlere göre daha ender görülüyor ve hafif seyrediyorsa da, öncelikle böbrek yetmezliği olan ya da böbrekleri normal çalışan ancak, ilacı uzun süre ya da önerilenden daha yüksek dozlarda kullanan hastalarda işitme kaybı ve vestibüler bozukluk görülebilir.

Tedaviden önce ya da tedavi sırasında böbrek yetmezliği saptanmış hastalarda, böbrek ve 8'inci kafa çiftinin işlevlerinin izlenmesi önerilir. İdrar düşük dansite, proteinüri, silindirüri ve hücreler açısından izlenmelidir.

Kan üresi, serum kreatinini ya da kreatinin klirensi, belirli aralıklarla kontrol edilmelidir. Olanaklıysa, özellikle risk altındaki hastalarda, seri odiyogramlar yapılması önerilir. Ototoksisite (baş dönmesi, kulak çınlaması, kulaklarda uğuldama ya da işitme kaybı) ya da nefrotoksisite belirtileri görüldüğünde, doz ayarlaması yapılmalı ya da tedaviye son verilmelidir. Diğer aminoglikozitlerle de olduğu gibi, renal ve 8'inci kafa çifti işlev bozuklukları, ender olarak tedavi sonuna kadar ortaya çıkmayabilir.

Olanaklıysa, yeterli terapötik etkinliği sağlamak ve toksik etkilerden kaçınmak için, aminoglikozit serum düzeyleri izlenmelidir. Netilmisin dozu, en yüksek serum düzeyi 16 µg/ml'nin üzerinde uzun süre kalmayacak biçimde ayarlanmalıdır. Eğer serum düzeyi, ikinci dozun verilmesinden biraz önce ölçülüyorsa, serum düzeyinin, önerilen dozlarda 0.5-2 µg/ml olması gereklidir, 4 µg/ml'nin üzerindeki konsantrasyonlardan kaçınılmalıdır. Serum konsantrasyonlarının aşırı yüksek olması, renal ve 8'inci kafa çifti bozukluklarının ortaya çıkma riskini artırır.

Geniş yanık alanları olan hastalarda, farmakokinetik değişikliklere bağlı olarak, aminoglikozitlerin serum konsantrasyonları düşebilir. Bu hastalarda, uygun dozun bulunabilmesi için netilmisin serum düzeylerinin ölçülmesi özellikle önemlidir.

Aminoglikozitler, kuramsal olarak nöromusküler ileti üzerinde kürara benzer etki yapabildiklerinden, myastenia gravis, parkinsonizm ya da bebeklerde görülen botulizm gibi nöromusküler bozukluklarla seyreden hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Yaşlı hastalarda, kan üresi ya da serum kreatinin düzeyi gibi rutin testlerde saptanamayacak düzeyde böbrek yetmezliği olabilir. Kreatinin klirensinin saptanması daha yararlıdır. Bu hasta grubunda, diğer aminoglikozit tedavilerinde olduğu gibi, netilmisin tedavisinde de böbrek işlevlerinin yakından izlenmesi önemlidir.

Netilmisin ile tedavi edilen bazı yetişkin ve çocuklarda, aminoasidüri ve metabolik asidoz ile birlikte seyreden Fanconi benzeri bir sendromun görüldüğü bildirilmiştir.

Aminoglikozitler arasında çapraz alerji olduğu gösterilmiştir.

Tedavi sırasında, hastalara yeterli sıvı verilmesine dikkat edilmelidir.

Netilmisin sülfat tedavisi, dirençli mikroorganizmaların aşırı üremelerine neden olabilir. Böyle bir durum ortaya çıktığında, uygun bir tedaviye başlanmalıdır

NETROMYCİNE Enjektabl, bazı duyarlı kişilerde, anafilaktik belirtiler ve hayatı tehdit eden veya daha hafif seyreden astım nöbetleri dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlara neden olabilen sodyum metabisülfid ve sodyum sülfid içerir. Sülfid duyarlılığı, astımı olmayanlara göre astımlı hastalarda daha sık görülmektedir.

Netilmisin'i de içeren aminoglikozitlerin kullanımı ile ilişkili olarak, nadiren Stevens – Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz bildirilmiştir.

NETROMYCİNE Enjektabl, su duruluğundan soluk sarıya kadar değişebilen bir renge sahiptir. Koyu sarı renk almış preparatlar kullanılmamalıdır.

NETROMYCİNE'nin içeriğindeki bazı yardımcı maddeler ile ilgili önemli bilgiler

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

NETROMYCİNE, her 2 ml'de 18 mg benzil alkol içerir. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir. Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anafilaktoid reaksiyonlara sebebiyet verebilir.

NETROMYCİNE® sodyum sülfid içerdiğinden nadir olarak şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları ve bronkospazma neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etileşim şekilleri

Netromycin'in nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlarla bir arada kullanılması, nefrotoksisite riskini artırır. Diğer aminoglikozitlerle olduğu gibi, potansiyel olarak nefrotoksik veya nörotoksik sistemik ya da topikal ilaçlarla bir arada veya peş peşe kullanımından kaçınılmalıdır. Bu tür ilaçlar şunlardır: aminoglikozitler, vankomisin, polimiksin-B, kolistin, organoplatinler, yüksek doz metotreksat, ifosfamid, pentamidin, foskarnet, bazı antiviral ilaçlar (asiklovir, gansiklovir, adefovir, sidofovir, tenovir), amfoterisin B, siklosporin gibi immün baskılayıcı ilaçlar veya takrolimus ve iyotlu kontrast ürünler. Eğer bu tür kombinasyonların kullanılması gerekli ise, uygun laboratuvar testleri ile renal fonksiyonun yakından izlenmesi gerekir. Nefrotoksisite riskini artıran diğer etkenler, ileri yaş ve dehidrasyondur.

Netilmisin, etakrinik asit ya da furosemid gibi kendileri de otoksisiteye yol açabilen güçlü diüretiklerle birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca, intravenöz uygulamalarda,

diüretikler, aminoglikozitlerin serum ve doku konsantrasyonlarını değiştirerek toksisitelerini artırabilir.

Nörotoksik veya nefrotoksik antibiyotikler, lokal irigasyon ve uygulamalarda da belirgin miktarlarda emilebildiklerinden, olası toksik etkiler, bu tür uygulamalarda da gözönüne alınmalıdır.

Aminoglikozitler, belirli sefalosporinlerle birlikte kullanıldıklarında, nefrotoksisitenin artabildiği bildirilmiştir.

Klinik araştırmalarda her ne kadar nöromüsküler blok ya da respiratuvar paralizisi görülmemişse de, hayvan deneylerinde, klinik olarak önerilen dozların üzerindeki dozlarda bu yan etkilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Aminoglikozitlerin özellikle, süksinilkolin, tüboküarin veya dekametonyum gibi nöromüsküler blok yapan ilaçlar, anestezipler ya da fazla miktarda sitrat antikoagülanlı kan transfüzyonu uygulanan hastalarda kullanılması durumunda bu olasılık göz önünde bulundurulmalıdır. Blok oluştuğunda, kalsiyum tuzları tabloyu düzeltebilir.

Bir aminoglikozit, *in vitro* koşullarda bir beta-laktam grubu antibiyotikle karıştırıldığında her ikisi de etkisiz hale gelebilir. Böbrek fonksiyonları azalmış olanlarda ve böbrek fonksiyonları normal olan bazı hastalarda, bir aminoglikozit ve bir penisilin preparatı farklı yollardan uygulandığında bile aminoglikozitlerin serum düzeyinin azaldığı ya da serum yarılanma süresinin kısaldığı bildirilmiştir. Genellikle aminoglikozitlerin bu tür etkinlik kayıpları, ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klinik olarak belirgindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Netromycin'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara herhangi bir etkisi veya doğum kontrolü (kontrasepsiyon) için kullanılan ilaçlarla herhangi bir etkileşimi bildirilmemiştir.

Gebelik dönemi

Netromycin'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Netromycin gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Aminoglikozit grubu antibiyotikler plasentadan geçer ve gebe kadınlara uygulandıklarında fetusa zarar verebilirler. Gebelikleri sırasında netilmisin'i de içeren

aminoglikozit uygulanan annelerin çocuklarında kalıcı bilateral konjenital sağırılık bildirilmiştir.

Eğer gebelik sırasında anneye netilmisin uygulanmışsa veya hasta netilmisin alırken gebe kalmışsa, fetus üzerindeki olası etkileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Emziren annelerde yapılan araştırmalar, netilmisin sülfatın az miktarda süte geçtiğini göstermiştir. Anne sütü alan bebeklerde aminoglikozitlere bağlı ciddi istenmeyen etki ortaya çıkma olasılığı bulunduğundan, ilacın anne açısından önemi de göz önünde bulundurularak, emzirmeye ya da tedaviye son verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

NETROMYCİNE tedavisinin insanlarda fertilitayı etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Nefrotoksisite: Netilmisin uygulamalarından sonra ender olarak, idrarda silindir, hücre ya da protein varlığı veya kan üre nitrojeni (BUN), protein dışı nitrojen (NPN), serum kreatinin düzeylerinin yükselmesi veya oligüri şeklinde, genellikle hafif olan istenmeyen renal etkilerin görüldüğü bildirilmiştir. Bu etkiler, yaşlı, böbrek yetmezliği anamnezi olan, uzun süre ya da önerilenden yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda daha sık görülür ve genellikle belirtiler geriye dönüşümlüdür. Yaşlılar ve çocuklar özellikle risk altında oldukları için klinik olarak yakından takip edilmeleri önerilir. Uzun süre NETROMYCİNE tedavisi gören hastalarda (7-10 gün üzerinde) ve yaşa, kiloya ve tahmin edilen böbrek fonksiyonuna göre önerilen dozların üzerinde ilaç uygulanan hastalarda, renal fonksiyonların ve serum elektrolitlerinin tedavi başlangıcında ve daha sonra düzenli aralıklarla takip edilmesi önerilmektedir.

Nörotoksisite: Diğer aminoglikozitlerden farklı olarak, NETROMYCİNE Enjektabl uygulamalarında, vestibular ve koklear toksisite insidansı çok düşüktür. Vestibular işlevlerdeki azalma, kompensasyon mekanizmalarına bağlı olarak geçici olabilir. Ender olarak görülen koklear toksisite genellikle geriye dönüşümsüzdür. Bu yan etkiler, özellikle böbrek yetmezliği olan, uzun süre ya da yüksek dozla tedavi edilmiş hastalarda ortaya çıkar. Aminoglikozitlere bağlı ototoksisite riskini artıran diğer etkenler arasında dehidratasyon, ilacın etakrinik asit ya da furosemid ile birlikte kullanılması ya da daha önceden diğer ototoksik ilaçların uygulanmış olması bulunur. Aminoglikozitlere bağlı ototoksisite semptomları sıklıkla geçicidir ve sersemlik, vertigo, kulak çınlaması, kulaklarda uğuldama ve işitme kaybı biçiminde ortaya çıkabilir. İşitme kaybı, genellikle tiz tonları kapsar.

Toksisite riski, NETROMYCİNE Enjektabl'ı önerilenden daha yüksek dozda ve daha uzun süre kullanmayan, böbrek işlevleri normal kişilerde düşüktür. Diğer aminoglikozitlerle tedavi sırasında nörotoksik reaksiyonlar görülmüş olan bazı hastalar, NETROMYCİNE Enjektabl ile başarıyla tedavi edilmiştir.

Netromisin kullanımına bağlı advers olaylar aşağıdaki sistem organ sınıfı ve sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

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).

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Anafilaksi

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın: Çok artmış veya çok azalmış idrar miktarı, çok sık veya çok az idrara ıkma

Seyrek: Sıvı retansiyonu

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı, kusma, iştah kaybı

Seyrek: Diyare

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Sersemlik, vertigo, kulak çınlaması, kulaklarda uğuldama ve işitme kaybı, kulakta dolgunluk hissi, baş dönmesi, denge bozukluğu

Seyrek: Baş ağrısı, oryantasyon bozukluğu, parestezi

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları

Yaygın olmayan: Eritem, kaşıntı, kızarıklık

Seyrek: Deri döküntüsü

Göz bozuklukları

Seyrek: Görme bozukluğu

Kardiyakbozukluklar

Seyrek: Taşıkardi, hipotansiyon, çarpıntı, trombositoz

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar

Seyrek: Solunum güçlüğü

Bilinmiyor: Solunum yolu paralizi, eř zamanlı duyu kaybı, kas gevşemesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın olmayan: şişlik, kaşıntı, kızarıklık

Seyrek: Titreme, ateş, kırıklık, enjeksiyon yerinde ağrı ya da lokal reaksiyon

Laboratuvar bulguları

Bilinmiyor: Kan şekeri, alkali fosfataz, AST (SGOT) ya da ALT (SGPT) ve bilirübin düzeylerinde yükselme, hiperpotasemi, diğer karaciğer testlerinde anormallik, düşük hemoglobinin, lökopeni, trombositopeni, eozinofili, anemi ve protrombin zamanında uzama.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz ya da toksik reaksiyon durumlarında, netilmisin sülfat, hemodiyaliz ya da periton diyalizi yoluyla kandan uzaklaştırılabilirse de, periton diyalizi ile uzaklaştırma daha yavaştır. Bu işlemler, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalar için önemlidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: aminoglikozit

ATC kodu: J01GB07

Netilmisin, yarı sentetik ve suda çözünen aminoglikozit grubu bir antibiyotiktir.

Mikrobiyoloji: Netilmisin, duyarlı mikroorganizmalarda normal protein sentezini inhibe ederek hızla bakterisit etki gösteren bir aminoglikozittir. Düşük konsantrasyonlarda, geniş bir mikroorganizma grubuna etkilidir. Bunlar arasında, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Serratia* grubu bakteriler, *Citrobacter* türleri, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris* de dahil olmak üzere *Proteus* türleri (indol pozitif ve indol negatif), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Neisseria gonorrhoeae* bulunur. Netilmisin, *in vitro* araştırmalarda, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri ve metisiline dirençli türler de içinde olmak üzere, penisilinaz üreten ya da üretmeyen stafilokoklar üzerinde etkili bulunmuştur. *Providencia*, *Acinetobacter* ve *Aeromonas* türlerindeki bazı suşlar, netilmisine duyarlıdır.

Yukarıda sayılan bakterilerin, kanamisin, gentamisin, tobramisin ve sisomisin gibi aminoglikozitlere dirençli olan birçok türleri, *in vitro* araştırmalarda netilmisine duyarlı bulunmuştur. Amikasine dirençli ancak netilmisine duyarlı bazı türler de saptanmıştır.

Genel olarak netilmisin, aminoglikozitleri fosforilasyon veya adenilasyon ile inaktive eden suşlara karşı etkilidir. Netilmisin, asetilasyon yapan suşlarda türe özgün olarak değişen etkiye sahiptir ve aminoglikozit permeabilitesi azalmış suşlara etkili değildir.

Aşağıdaki bakteri türleri genellikle aminoglikozitlere karşı dirençlidir: *Streptococcus pneumoniae*, özellikle grup D olmak üzere diğer streptokok türlerinin çoğu ve *Bacteriodes* türleri veya *Clostridium* türleri gibi anaerobik mikroorganizmalar.

In vitro çalışmalar, aminoglikozitlerin hücre duvarı sentezini etkileyen bir antibiyotikle kombine kullanılması durumunda, D grubu bazı streptokok suşlarına karşı sinerjik etki elde edildiğini göstermiştir. Netilmisin ve penisilin G kombinasyonu, *Streptococcus faecalis* (enterokok) üzerinde sinerjik bakterisit etkiye sahiptir.

Netilmisin ile karbenisilin ya da tikarsilin kombine edildiklerinde, *Pseudomonas aeruginosa*'nın birçok türü üzerinde sinerjik etki elde edilir. Ayrıca, çeşitli antibiyotiklere karşı dirençli olan bazı *Serratia* türleri üzerinde, netilmisin ile karbenisilin, azlosilin, mezlosilin, sefamandol, sefotaksim ya da moksalaktam kombine edildiğinde sinerjik etki elde edilmektedir. Kombine tedavilerde, antibiyotik sinerji testlerinin yapılması gereklidir.

Duyarlılık Testleri

Bauer ve arkadaşları tarafından tanımlanan (Am J.Clin Path. 45:493,1966: Federal Register 37:20525-20529,1972) disk yöntemi kullanıldığında, 30 µg netilmisin içeren diskin çevresinde 17 mm ya da daha geniş bir inhibisyon alanı oluşursa, *Pseudomonas aeruginosa* dışındaki bakteriler duyarlı kabul edilir. *Pseudomonas aeruginosa*'nın duyarlı kabul edilmesi için, 12 mm ya da daha geniş bir inhibisyon alanı oluşması yeterlidir. Eğer inhibisyon alanı, *Pseudomonas aeruginosa* için 12 mm'den, diğer bakteriler için 17 mm'den darsa, bakteri netilmisine dirençli kabul edilir.

Pseudomonas netilmisine, agar plate duyarlılık testinde, stafilokok ve enterokoklardan farklı reaksiyon verdiği için, duyarlı ve dirençli bakterileri ayırmak için farklı sınırlar kullanılır. Bu farklılık, klinik olarak daha düşük bir etkinlik anlamına gelmez. Eğer inhibisyon alanı, 12-17 mm arasındaysa, pozitif oksidaz testi ya da diğer tanımlama yöntemleriyle, *Pseudomonas*'ın duyarlı olup olmadığı saptanabilir.

Belirli durumlarda, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* söz konusu olduğunda, tüp ya da agar seyreltme yöntemleriyle ek duyarlılık testlerinin yapılması tercih edilebilir. Bu amaç için netilmisin standart çözeltileri kullanılmalıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Netilmisin sülfatın belirli bir dozda uygulanmasından sonra elde edilen serum konsantrasyonları beklenen değerlere yüksek oranda ulaşır.

Netilmisin, intramüsküler yoldan uygulandığında, en yüksek serum konsantrasyonuna 30-60 dakikada ulaşır ve 12 saat boyunca ölçülebilir düzeyde kalır. Bir saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulandığında, intramüsküler uygulamadakine benzer en yüksek serum konsantrasyonları elde edilir. Otuz dakikalık infüzyon uygulamalarından sonra elde edilen en yüksek serum konsantrasyonu, intramüsküler uygulamadan sonra görüldenden biraz daha yüksektir. İntravenöz yoldan 3-5 dakikada enjeksiyon şeklinde uygulandığında ulaşılan en yüksek serum konsantrasyonları, 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulamadan sonra gözlenenin yaklaşık iki katıdır.

Böbrek işlevleri normal olan hastalarda, netilmisinin en yüksek serum konsantrasyonları (µg/ml), genellikle tek intramüsküler dozun (mg/kg) 3.5 katıdır; örneğin, erişkin bir hastada 2.0 mg/kg'lık bir dozdan sonra en yüksek serum konsantrasyonunun 7 µg/ml'ye, 3.0 mg/kg'lık bir dozdan sonra ise 10 µg/ml'ye kadar ulaşması beklenebilir. Netilmisin, böbrek işlevleri normal olan erişkin hastalara her 8 saatte bir 2.0 mg/kg ya da her 12 saatte bir 3.0 mg/kg dozunda uygulandığında, serumda birikime neden olmaz.

Sağlıklı erişkin gönüllülerde yapılan farmakokinetik araştırmalar, biyolojik yarılanma süresinin uygulama yolundan bağımsız olarak 2.5 saat olduğunu göstermiştir. Doz yükseltildikçe yarılanma süresi uzar. Dağılım hacmi, vücut ağırlığının yaklaşık %20'sidir. Toplam vücut klirensi yaklaşık 80 ml/dakika ve renal klirensi yaklaşık dakikada 65 ml'dir. Gönüllülerde yapılan netilmisin çoklu doz çalışmalarında, 1.0-4.0

mg/kg dozları arasında her 12 saatte bir uygulandığında, ikinci günde kararlı duruma ulaşılmıştır.

Tüm aminoglikozitler gibi netilmisin de, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek dozlarla ve uzun süre tedavi edilen hastaların serumunda birikebilir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalara göre, böbrek fonksiyonları azalmış olan hastalarda netilmisin vücuttan daha yavaş atılır. Böbrek yetmezliği şiddetlendikçe, klirensi yavaşlar. Bu nedenle doz ayarlanmalıdır.

Netilmisin ekstraselüler sıvıya dağıldığından, sıvı retansiyonu olan hastalardaki en yüksek serum konsantrasyonu beklenenden düşük olabilir. Aminoglikozitlerin ateşli hastalardaki serum konsantrasyonları, aynı dozun uygulandığı ateşsiz hastalardakinden düşük olabilir. Ateş normale döndüğü zaman, ilacın serumdaki konsantrasyonu yükselebilir. Ateşli ve anemik durumlarda yarılanma süresinde kısalma görülebilir. Bununla birlikte, bu durumlarda doz ayarlaması genellikle gerekli değildir.

Ağır yanıklı hastalarda aminoglikozitlerin yarılanma süresi belirgin olarak kısalabilir ve serum konsantrasyonu uygulanan doza göre beklenen değer altında olabilir.

Netilmisinin proteinlere bağlanma oranı düşüktür ve test yöntemine, özellikle test ortamındaki katyonların konsantrasyonuna bağlı olarak değişir.

Böbrek fonksiyonları normal hastalarda ilk uygulamadan sonra, genellikle netilmisin dozunun %80'i ya da daha fazlası 24 saatte idrarla atılır. İdrardaki konsantrasyonu, 2 mg/kg dozunda uygulandığında sıklıkla 150 µg/ml'nin üzerindedir.

Netilmisinin metabolik transformasyona uğradığını gösteren hiçbir bulgu yoktur. Temel olarak glomerüler filtrasyon ile atılır.

Birkaç günlük tedaviden sonra, idrarla atılan netilmisin miktarı uygulanan doza yaklaşıp. Aminoglikozitler, ilaç uygulaması kesildikten sonra haftalar boyunca idrarda çok düşük miktarlarda saptanabilir.

Böbrek fonksiyonları ileri derecede azalmış hastalarda, aminoglikozitlerin idrardaki konsantrasyonu ve hasarlı böbrek parenkimine geçişleri azalır. Bu tür hastalarda idrar yolu enfeksiyonlarını tedavi ederken, ilaç atılımındaki bu azalmayla birlikte aminoglikozitlerin olası nefrotoksik etkileri göz önüne alınmalıdır.

Probenesid, netilmisinin tübüler transportunu etkilemez.

Endojen kreatinin klirens hızı ve serum kreatinin düzeyleri, netilmisinin serum yarılanma süresi ile yüksek derecede korelasyon gösterir. Bu testlerin sonuçları, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasında rehber olarak kullanılabilir (Pozoloji ve Uygulama kısmına bakınız).

Parenteral uygulamadan sonra, netilmisin serumda, dokularda, balgamda ve perikard, plevra, sinoviya ile periton sıvılarında saptanabilir.

Netilmisinin vücut sıvılarındaki konsantrasyonunu ölçmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Mikrobiyolojik, enzimatik ve radyoimmünassay teknikleri bunlar arasındadır.

Böbrek korteksindeki konsantrasyonu, bazen serum konsantrasyonundan belirgin olarak yüksek bulunabilir. Safradaki konsantrasyonu, genellikle düşüktür ve safra ile atılımının minimum olduğu düşünülmektedir. Karaciğer yoluyla atılımı minimumdur. Oral yoldan uygulanan netilmisinin sindirim kanalından emilimi çok düşüktür. Netilmisin periton ve plasenta membranlarından geçer ve kordon kanı ile fetüste saptanabilir. Parenteral yoldan uygulanan aminoglikozitler sub-araknoid alana çok düşük oranda geçtiğinden, serebrospinal sıvıdaki netilmisin konsantrasyonu sıklıkla düşüktür ve uygulanan doz ile meningeal enflamasyonun derecesine bağlıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fare ve sıçanları yaşamları boyunca netilmisin uygulanarak yapılan karsinogenezite çalışmalarında, ilaca bağlı hiçbir tümör gözlenmemiştir. Aynı şekilde, mutajenizite çalışmaları da negatif sonuç vermiştir. Netilmisin, sıçanlarda fertilitiyi etkilememiştir.

Sıçanlarda, kobaylarda, köpeklerde, kedilerde ve maymunlarda netilmisin ile yapılan subakut ve kronik toksisite çalışmaları, netilmisinin, diğer aminoglikozitlere göre böbrek üzerinde daha az toksik etkili olduğu ve ototoksik etkilerinin daha düşük bulunduğu yönündedir. Örneğin, amikasin, gentamisin, kanamisin, netilmisin sisomisin, streptomisin ve tobramisin, sıçanlara önerilen dozlardan 10, 15, 25 kat daha yüksek dozlarda 14 gün boyunca uygulandıklarında, diğer ilaçların böbreklerde histolojik hasar oluşturmalarına karşın, netilmisin ve streptomisin düz doz cevap eğrisi sergilemişlerdir. Netilmisin uygulamasında artan dozla birlikte nefrotoksik etkide artışın görülmemesi, pek çok diğer çalışmada ve diğer hayvan türlerinde de gösterilmiştir.

Kobaylarda 100 mg/kg/gün netilmisin uygulanması ototoksik etkiye neden olmazken, amikasin, gentamisin, sisomisin ve tobramisin, bazal kohleanın dış tüycüklerinde %50-%100 hücre hasarına neden olmuştur. Netilmisin, gentamisinle karşılaştırıldığı paralel çalışmada hücre hasarına sebep olmamıştır. Bir başka çalışmada, kediler ve maymunlarda netilmisin, ataksi ve bozulmuş denge refleksi açısından gentamisin ile kıyaslanmıştır. Netilmisin ya bozulmaya neden olmamış ya da bozulmayı sağlamak için birkaç kat doz artışı gerekmiştir. Netilmisin ile 8. kranial sinir üzerindeki toksik etkilerdeki benzersiz azalma, başka çalışmalarda da gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol

Sodyum sülfid anhidrus

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Aminoglikozitlerin *in vitro* koşullarda beta laktam antibiyotiklerle karıştırılması inaktivasyona neden olabilir.

6.3. Raf Ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ambalaj şekli : Ampul

Ambalaj Malzemesi : Renksiz cam Tip I

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

Geçerli olduğu takdirde 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

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri

No:127 B Blok Kat:8

Esentepe 34394 İSTANBUL

Tel: (0212) 336 10 00

Fax: (0212) 215 27 33

8. RUHSAT NUMARASI

196/3

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.12.2000

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ