

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AUGMENTİN-BID 400 mg+57 mg/5 ml fort oral süspansiyon hazırlamak için kuru toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her 5 ml'de:

Amoksisilin (459,17 mg amoksisilin trihidrat olarak).....400 mg

*Klavulanik asit (67,90 mg potasyum klavulanat olarak).....57 mg

*üretiminde inek sütünden elde edilen hammadde kullanılmaktadır.

Yardımcı maddeler:

Her 5 ml'de:

Aspartam.....12,50 mg

Portakal esansı 1281 (61027E)15,00 mg

Portakal esansı 1282 (9/027108).....11,25 mg

Ahududu esansı (07943 1286).....22,50 mg

Golden şurup esansı (1283 052927/Ap0551).....23,75 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon hazırlamak için kuru toz.

Beyaz-kirli beyaz serbest akışlı toz içeren berrak cam şişe. Bekledikçe yavaşça beyaz bir çökelti oluşturan beyaz-kirli beyaz bir süspansiyon meydana gelir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AUGMENTİN, lokal resmi antibiyotik reçeteleme kılavuzları ve duyarlılık verilerine uygun olarak kullanılmalıdır.

AUGMENTİN, aşağıdaki sistemlerde amoksisiline dirençli beta laktamaz üreten suşların neden olduğundan şüphelenilen bakteriyel enfeksiyonların kısa süreli tedavisinde endikedir. Diğer durumlarda sadece amoksisilin düşünülmelidir.

- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (KBB dahil): Tekrarlayan tonsillit, akut bakteriyel sinüzit, akut otitis media.
- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: Kronik bronşitin akut alevlenmeleri, lobar pnömoni ve bronkopnömoni, toplum kökenli pnömoni.
- Üriner Sistem Enfeksiyonları: Sistit, üretrit, piyelonefrit ve kadın genital sistem enfeksiyonları, gonore.
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: Özellikle selülit, hayvan ısırılmaları.
- Dental enfeksiyonlar: Yaygın selülit ile birlikte şiddetli diş apseleri.

- Kemik ve Eklem Enfeksiyonları: Özellikle osteomyelit

AUGMENTİN'e duyarlılık, coğrafya ve zamana göre değişecektir. Mevcut ise lokal duyarlılık verilerine danışılmalı ve gerektiğinde mikrobiyolojik örnekleme ve duyarlılık testleri yapılmalıdır.

Duyarlı organizmaların listesi Farmakolojik Özellikleri/Mikrobiyoloji bölümünde verilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Amoksisiline duyarlı organizmaların AUGMENTİN'e duyarlı beta-laktamaz üreten organizmalar ile birlikte neden olduğu karma enfeksiyonlar AUGMENTİN-BID 400+57 Fort oral süspansiyon ile tedavi edilebilir. Bu enfeksiyonlar beta laktamazlara dirençli başka bir antibiyotığın ilave edilmesini gerektirmez.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozlar, her bir bileşen olarak belirtilen dozlar dışında, amoksisilin/klavulanik asit içeriğine göre tanımlanır.

Bir enfeksiyonu tedavi etmek için seçilen AUGMENTİN dozu için aşağıdaki maddeler dikkate alınmalıdır:

- Beklenen patojenler ve bu patojenlerin antibakteriyel ajanlara karşı olası duyarlılıkları (bkz. Bölüm 4.4)
- Enfeksiyonun ciddiyeti ve bölgesi
- Aşağıda belirtildiği gibi hastanın yaşı, ağırlığı ve böbrek fonksiyonu

Gerektiğinde AUGMENTİN'in alternatif formlarının (örn. daha yüksek dozlarda amoksisilin sağlayan ve/veya farklı amoksisilin/klavulanik asit oranları içerenlerin) kullanılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

40 kg altı olan çocuklar için bu AUGMENTİN formülü, aşağıda önerildiği gibi uygulandığında günlük toplam 1000-2800 mg amoksisilin/143-400 mg klavulanik asit sağlamaktadır. Eğer günlük daha yüksek amoksisilin dozunun gerekli olduğu düşünülürse, yüksek günlük klavulanik asit dozlarının uygulanmasından kaçınmak için başka bir AUGMENTİN formunun seçilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Tedavinin süresi hastanın yanıtına göre belirlenmelidir. Bazı enfeksiyonlar (örn. osteomyelit) daha uzun tedavi süreleri gerektirir. Tedavi, inceleme yapılmadan 14 günden fazla uzatılmamalıdır (uzatılmış tedavi için bölüm 4.4'e bakınız).

Yetişkinler ve 40 kg veya üzerinde olan çocuklar AUGMENTİN'in yetişkinler için olan formülasyonu ile tedavi edilmelidir.

< 40 kg olan çocuklarda

- İkiye bölünmüş dozlar halinde verilen 25 mg/3,6 mg/kg/gün ile 45 mg/6,4 mg/kg/gün;
- Bazı enfeksiyonlarda (otitis media, sinüzit ve alt solunum yolu enfeksiyonları) ikiye bölünmüş dozlar halinde verilen 70 mg/10 mg/kg/gün'e kadar uygulama düşünülebilir.

Çocuklar AUGMENTİN tabletleri veya süspansiyonları ile tedavi edilebilir. 6 yaş ve altı çocuklar tercihen süspansiyon ile tedavi edilmelidir.

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 45 mg/6,4 mg/kg'dan daha yüksek dozlarla ilgili AUGMENTİN 7:1 formülasyonları için klinik veri bulunmamaktadır.

2 aylıktan küçük hastalar için AUGMENTİN 7:1 formülasyonları hakkında klinik veri mevcut değildir. Bu nedenle bu popülasyon için doz önerisinde bulunulmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde 2 kez alınır. Tedavi süresi, endikasyona uygun olmalı ve tedavi gözden geçirilmeden 14 günü aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Gastrointestinal intolerans potansiyelini en aza indirmek ve amoksisilin/klavulanik asit absorpsiyonunu optimize etmek için yemek başlangıcında alınmalıdır.

Süspansiyonun Hazırlanması:

Sulandırılmış Süspansiyonun Son Hacmi	Dolum Ağırlığı	Sulandırmak İçin İlave Edilecek Su Hacmi
70 ml	12,6 g	62 ml
100 ml	18 g	87 ml

Tüm toz serbestçe akana kadar şişeyi sallayınız. AUGMENTİN-BID 400+57 Fort oral süspansiyonu hazırlamak için önce gerekli su miktarının yaklaşık 2/3'ü koyularak, şişe iyice çalkalanmalıdır. İlk sulandırılıştta tam bir dağılıma sağlamak için 5 dakika dinlendirilmelidir. Daha sonra kalan su miktarı şişe üzerindeki sulandırma- çizgisine kadar doldurulup yeniden çalkalanmalıdır.

Her kullanımdan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

Hekimin her uygulama için önerdiği miktarda ilaç, şişe ile birlikte bulunan 5 mL'lik ölçü kaşığı kullanılarak hastaya verilir.

Sulandırılmamış toz 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır. Sulandırılan süspansiyon buzdolabı içinde (2-8 °C) saklanmalı ve 70 mL süspansiyon 7 gün, 100 mL süspansiyon 10 gün içinde kullanılmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi (CrCl) 30 ml/dak üzerinde olan çocuklarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi (CrCl) 30 ml/dak altında olan çocuklarda AUGMENTİN-BID 400+57 Fort oral süspansiyon kullanımı tavsiye edilmemektedir çünkü doz ayarlaması için herhangi bir öneri mevcut değildir.

Böbrek fonksiyonu gelişmemiş olan bebeklerde AUGMENTİN-BID 400+57 Fort oral süspansiyon kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalı ve düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Henüz doz ayarlamasına temel teşkil edecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

2 yaşın altındaki çocuklarda günde 45 mg/6,4 mg/kg'dan daha yüksek dozlarla ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

2 aylıktan daha küçük hastalar için klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu popülasyonda doz önerilerinde bulunulamamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere, penisilinlerden herhangi birine ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

AUGMENTİN, diğer beta-laktam ajanlara karşı (örn. sefalosporin, karbapenem veya monobaktam) aşırı duyarlılık hikayesi (örn. anafilaksi) olanlarda kontrendikedir.

Geçmişinde AUGMENTİN'e bağlı sarılık/karaciğer fonksiyon bozukluğu hikayesi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AUGMENTİN ile tedaviye başlanmadan önce geçmişinde penisilin, sefalosporin veya diğer beta laktam ajanlara karşı aşırı duyarlılık hikayesi varlığı dikkatlice sorgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Penisilin tedavisi alan hastalarda ciddi ve bazen öldürücü aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktoid ve şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar dahil) bildirilmiştir. Bu reaksiyonların geçmişinde penisiline karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan ve atopik bireylerde görülmesi daha olasıdır. Bir alerjik reaksiyon meydana gelirse AUGMENTİN tedavisi sonlandırılmalı ve uygun alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

Bir enfeksiyonun amoksisiline duyarlı organizma/organizmalara bağlı olduğu kanıtlanırsa, resmi kılavuzlara göre amoksisilin/klavulanik asitten amoksisiline geçiş göz önünde bulundurulmalıdır.

AUGMENTİN'in bu formu, klavulanik asit inhibisyonuna duyarlı beta laktamazların aracılık etmediği beta laktam ajanlara dirençli, olası patojenlerin yüksek riski söz konusu ise kullanıma uygun değildir. Bu form penisiline dirençli *S. pneumoniae* tedavisinde kullanılmamalıdır.

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Amoksisilin kullanımını takiben görülen kızamık benzeri döküntü enfeksiyöz mononükleoz ile ilişkili olabileceğinden, eğer enfeksiyöz mononükleoza ilişkin bir şüphe var ise AUGMENTİN tedavisinden kaçınılmalıdır.

Amoksisilin ile eşzamanlı olarak allopurinol kullanılması alerjik cilt reaksiyonu olasılığını arttırabilir.

Uzun süreli kullanım zamanla duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına neden olabilir.

Tedavinin başında püstüllerle birlikte ateşli bir genel eritemin oluşması akut jeneralize eksantematöz püstülozun (AGEP) bir semptomu olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyon AUGMENTİN'in tedavisinin sonlandırılmasını gerektirir ve daha sonraki amoksisilin kullanımını kontrendike hale gelir.

Amoksisilin/klavulanik asit karaciğer fonksiyon bozukluğu bulgusu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.8).

Karaciğer olayları daha çok erkeklerde ve yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve uzun süreli tedaviyle ilişkili olabilir. Bu olaylar çocuklarda nadiren bildirilmiştir. Tüm popülasyonlarda belirti ve semptomlar, genellikle tedavi sırasında ya da tedaviden kısa süre sonra ortaya çıkar ancak bazı vakalarda tedavinin kesilmesinin ardından birkaç haftaya kadar belirgin hale gelmeyebilir. Bunlar genellikle geri dönüşlüdür. Hepatik olaylar ciddi olabilir ve son derece nadir koşullarda ölümler bildirilmiştir. Bunlar hemen her zaman altta yatan ciddi hastalığı

olanlarda ya da eşzamanlı olarak karaciğer üzerinde etkili olma potansiyeli bilinen ilaçları kullananlarda meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Amoksisilin dahil neredeyse tüm antibakteriyel ajanlarla, antibiyotiğe bağlı kolit bildirilmiştir ve şiddeti hafiften yaşamı tehdit edici boyuta kadar değişebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, herhangi bir antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında ishal olan hastalarda bu teşhisin değerlendirilmesi önemlidir. Antibiyotiğe bağlı kolit gözlemlendiğinde, amoksisilin/klavulanik asit tedavisi derhal kesilmeli, bir doktor tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Uzun süreli tedavi sırasında renal, hepatik ve hematopoetik fonksiyon dahil, organ sistem fonksiyonlarında periyodik değerlendirme tavsiye edilir.

AUGMENTİN ve oral antikoagülan kullanan bazı hastalarda seyrek olarak protrombin zamanında uzama (INR değerinde yükselme) bildirilmiştir. Antikoagülanlar ile birlikte reçete edildiğinde uygun şekilde izlenmesi gereklidir. İstenilen antikoagülasyon düzeyini sürdürüebilmek için oral antikoagülasyon dozunda ayarlama yapılması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz, böbrek bozukluğunun derecesine uygun şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Azalmış idrar çıkışı olan hastalarda, özellikle parenteral tedavide çok seyrek olarak kristalüri görülmüştür. Yüksek doz amoksisilin tedavisi sırasında, amoksisilin kristalüri olasılığını azaltmak için uygun miktarda sıvı alınması ve idrar miktarının düzenlenmesi tavsiye edilebilir. Mesane kateteri olan hastalarda düzenli olarak açıklık kontrolü yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

Amoksisilinle tedavi sırasında idrarda glukozun arandığı testler yapıldığında, enzimatik glukoz oksidaz yöntemleri kullanılmalıdır, çünkü enzimatik olmayan yöntemlerde yalancı pozitif sonuçlar görülebilir.

AUGMENTİN-BID 400+57 Fort oral süspansiyon içindeki klavulanik asit varlığı, kırmızı hücre membranlarınca IgG ve albüminin spesifik olmayan bağlanmasına neden olarak yalancı pozitif Coombs testine yol açabilir.

Amoksisilin/klavulanik asit alan ve daha sonra *Aspergillus* enfeksiyonunun bulunmadığı saptanan hastalarda Bio-Rad Laboratuvarları Platelia *Aspergillus* EIA testi kullanıldığında pozitif test sonuçları bildirilmiştir. Bio-Rad Laboratuvarları Platelia *Aspergillus* EIA testi ile *Aspergillus*-dışı polisakkaridler ve polifuranozlar arasında çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle amoksisilin/klavulanik asit alan hastalardaki pozitif test sonuçları dikkatli yorumlanmalı ve başka tanı yöntemleriyle doğrulanmalıdır.

AUGMENTİN-BID 400+57 Fort oral süspansiyon 5 ml'de 12,5 mg aspartam içerir ve bu nedenle fenilketonürlü hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. 12 haftadan küçük bebeklerde aspartam kullanımını değerlendirmek için ne klinik veriler ne de klinik olmayan veriler mevcut değildir.

AUGMENTİN-BID 400+57 Fort oral süspansiyon'un formülasyonunda yer alan tatlandırıcı benzil alkol içerir. Benzil alkol alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

AUGMENTİN-BID 400+57 Fort oral süspansiyon'un formülasyonunda yer alan tatlandırıcılar maltodekstrin (glukoz) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz – galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Probenesid amoksisilinin renal tübüler sekresyonunu azaltır. Probenesidin AUGMENTİN ile birlikte kullanımı amoksisilinin kan seviyelerinin artışına ve kanda bulunma süresinin uzamasına neden olabilirken, bu durum klavulanik asit için görülmez.

Allopurinol

Amoksisilin tedavisi sırasında allopurinol kullanımı alerjik cilt reaksiyonları olasılığını artırabilir. Allopurinol ve AUGMENTİN'in birlikte kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

Oral kontraseptifler

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi AUGMENTİN, bağırsak florasını etkileyebilir. Bu durum östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır.

Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülanlar ve penisilin antibiyotikleri etkileşim raporlanmadan pratikte yaygın olarak kullanılmıştır. Buna karşın, literatürde, asenokumarol veya varfarin kullanan ve bir kür amoksisilin tedavisi verilen bazı hastalarda uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerinde seyrek olarak yükselme görülen vakalar bildirilmiştir. Eğer birlikte kullanılması gerekli ise, amoksisilin kullanımının başlatılması veya bırakılması sürecinde protrombin zamanı veya INR değeri dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca, oral antikoagülanların dozunda ayarlamalar gerekebilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Metotreksat

Penisilinler metotreksatın atılımını azaltabilir ve bu durum toksisitede potansiyel bir artışa neden olur.

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil alan hastalarda, oral amoksisilin ve klavulanik asit başlatılmasını takiben aktif metabolit mikofenolik asidin doz öncesi konsantrasyonunda yaklaşık %50'lik bir azalma bildirilmiştir. Doz öncesi düzeydeki değişim, genel metabolik mikofenolik asit maruziyetindeki değişimleri doğru şekilde temsil etmeyebilir. Bu nedenle, mikofenolat

mofetil dozunda bir değişiklik graft fonksiyon bozukluğuna ilişkin klinik kanıt yokluğunda normalde gerekli olmamalıdır. Bununla birlikte, kombinasyon sırasında ve antibiyotik tedavisinden kısa süre sonra yakın klinik takip yürütülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Yukarıda verilen bilgiler pediyatrik popülasyon için geçerlidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi AUGMENTİN, bağırsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır. Bu nedenle tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda gebelik sırasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımına ilişkin kısıtlı veriler, artmış konjenital malformasyonlar riskine işaret etmemektedir.

Preterm, prematüre fetal membran yırtılması (pPROM) olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, AUGMENTİN'in profilaktik kullanımının yeni doğanlarda nekroze enterokolit riskinin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, doktor tarafından gerekli görülmedikçe gebelik esnasında özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

AUGMENTİN'in iki etkin maddesi de anne sütüne geçer (klavulanik asitin anne sütü alan süt çocukları üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur). Dolayısıyla anne sütüyle beslenen süt çocuklarında ishal ve mukoz mebranlarda mantar enfeksiyonu olasılığı vardır, bu nedenle emzirmenin kesilmesi gerekebilir. Sensitizasyon olasılığı göz önüne alınmalıdır. Emzirme döneminde amoksisilin/klavulanik asit sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Oral ve parenteral yolla verildiği hayvanlar (fare ve sıçanlar) üzerinde yapılan reproduktif çalışmalarda, AUGMENTİN teratojenik etki göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AUGMENTİN'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Buna karşın, araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkiler (örneğin; alerjik reaksiyonlar, sersemlik hali, konvülsiyonlar) oluşabilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

En çok bildirilen advers ilaç reaksiyonları ishal, bulantı ve kusmadır.

AUGMENTİN ile yapılan klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen ve MedDRA sistem organ sınıfına göre ayrılan advers ilaç reaksiyonları aşağıda listelenmektedir.

İstenmeyen etkilerin meydana gelme sıklıklarına göre sınıflandırılması için aşağıdaki terminolojiler kullanılmıştır:

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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Mukokutanöz kandidiyazis.

Bilinmiyor: Duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Geri dönüşümlü lökopeni (nötropeni dahil) ve trombositopeni.

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü agranülositoz ve hemolitik anemi, kanama ve protrombin zamanında uzama¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları¹⁰

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri sendrom, aşırı duyarlılık vaskülit

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü hiperaktivite, konvülsiyonlar², aseptik menenjit

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare, bulantı³, kusma

Yaygın olmayan: Sindirim güçlüğü

Bilinmiyor: Antibiyotiğe bağlı kolit⁴

Siyah tüylü dil (dildeki papillaların belirginleşip siyah renk alması)

Dişte renk değişikliği¹¹

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: AST ve/veya ALT değerlerinde yükselme⁵

Bilinmiyor: Hepatit⁶ ve kolestatik sarılık⁶

Deri ve derialtı doku hastalıkları⁷

Yaygın olmayan: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker.

Seyrek: Eritema multiforme.

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, bülloz döküntülü dermatit, akut generalize ekzantemöz püstüller (AGEP)⁹, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit, kristalüri⁸

¹ bkz. Bölüm 4.4

² bkz. Bölüm 4.4

³ Bulantı çoğu kez daha yüksek oral dozlarla ilişkilendirilir. Gastrointestinal reaksiyonlar belirginse, bunlar amoksisilin/klavulanik asit yemekle birlikte alınarak azaltılabilir.

⁴ Psödomembranöz kolit ve hemorajik kolit dahil (bkz. Bölüm 4.4).

⁵ Beta-laktam sınıfı antibiyotikler ile tedavi edilmiş hastalarda AST ve/veya ALT'de orta düzeyde artış bildirilmekle birlikte bu bulguların anlamı bilinmemektedir.

⁶ Bu olaylar diğer penisilinler ve sefalosporinler ile not edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

⁷ Herhangi bir aşırı duyarlılık dermatit reaksiyonu meydana gelirse tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

⁸ bkz. Bölüm 4.9

⁹ bkz. Bölüm 4.4

¹⁰ bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4

¹¹Çocuklarda çok nadir olarak yüzeysel dişte renk değişikliği bildirilmiştir.

Genellikle fırçalama ile giderilebildiğinden, iyi bir ağız hijyeni dişte renk değişimini önlemeye yardımcı olabilir.

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: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı belirtileri ve bulguları:

Gastrointestinal semptomlar ve sıvı ve elektrolit dengesinin bozulması açıkça görülebilir.

Bazı olgularda böbrek yetmezliğine yol açan amoksisilin kristalürisi görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4.).

Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan veya yüksek dozlar alan hastalarda konvülsiyonlar görülebilir.

Amoksisilinin, çoğunlukla yüksek dozların intravenöz uygulamasından sonra, mesane kateterlerinde yoğunlaştığı bildirilmiştir. Düzenli açıklık kontrolü sürdürülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Entoksikasyon tedavisi:

Gastrointestinal semptomlar, su/elektrolit dengesine dikkat edilerek, semptomatik olarak tedavi edilebilir.

AUGMENTİN dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Beta-laktamaz inhibitörlerini de içeren penisilin kombinasyonları
ATC kodu: J01CR02

Etki mekanizması:

Amoksisilin bakteriyel hücre çeperinin integral yapısal bir bileşeni olan bakteriyel peptidoglikan biyosentetik yolağında bir ya da daha fazla enzimi (sıklıkla penisilin bağlayan proteinler, PBP'ler olarak adlandırılan) inhibe eden yarı sentetik bir penisilindir (beta-laktam antibiyotik). Peptidoglikan sentezinin inhibisyonu hücre çeperinin zayıflamasına yol açar ki bunu genellikle hücre lizisi ve ölümü takip eder.

Amoksisilin dirençli bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazlar tarafından parçalanmaya duyarlı olduğundan tek başına amoksisilin aktivitesinin spektrumu bu enzimleri üreten organizmaları içermez.

Klavulanik asit yapısal olarak penisilinlerle ilişkili bir beta-laktamdır. Bazı beta-laktamaz enzimlerini inaktive ederek amoksisilinin inaktivasyonunu önler. Tek başına klavulanik asit klinik açıdan faydalı antibakteriyel etki göstermez.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki:

Minimum inhibisyon konsantrasyonu üzerindeki zamanın ($T > MİK$) amoksisilinin etkililiğinin majör belirleyici faktörü olduğu düşünülmektedir.

Direnç mekanizmaları:

Amoksisilin/klavulanik aside direnç için başlıca iki mekanizma şunlardır:

- Sınıf B, C ve D dahil kendileri klavulanik asit tarafından inhibe edilmeyen bakteriyel beta-laktamazlar tarafından inaktivasyon.
- Antibakteriyel ajanın hedef için afinitesini azaltan PBP'lerde değişiklik.

Bakterilerin impermeabilitesi veya atım pompası mekanizmaları, özellikle gram-negatif bakterilerde, bakteriyel dirence yol açabilir veya neden olabilir.

Kesim noktaları

Amoksisilin/klavulanik asit için MİK kesim noktaları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) kesim noktalarıdır.

Organizma	Duyarlılık Kesim Noktaları (mcg/ml)	
	Duyarlı	Dirençli
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 2	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	> 1
<i>Staphylococcus spp.</i> ^{2,3,4}	≤ 0,125	> 0,125
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ²	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{1,5}	≤ 0,5	> 1
Enterobakterler	≤ 8 ^{1,6}	> 8 ⁶
UTIs da komplike olmayan Enterobakterler	≤ 32 ^{1,6}	> 32 ⁶
Gram-negatif anaeroblar ¹	≤ 4	> 8
Gram-pozitif anaeroblar ¹ (<i>Clostridioides difficile</i> hariç)	≤ 4	> 8
Türle ilişkisi olmayan kesim noktaları ¹	≤ 2	> 8

¹ Amoksisilin konsantrasyonları için bildirilen değerler. Duyarlılık testi amaçları doğrultusunda, klavulanik asit konsantrasyonu 2 mg/l'de sabitlenir.

² Tablodaki kesim noktası değerleri, benzilpenisilin kesim noktası değerlerini temel alır.

³ Çoğu stafilokok penisilinaz üretirler ve bu durum da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsiline dirençli hale getirir. Stafilokoklar benzilpenisilin ve sefoksitine duyarlı test edildiğinde, yukarıdaki ajanlara duyarlı olarak rapor edilebilir. Bununla birlikte, oral formülasyonların, özellikle fenoksimetilpenisilinin etkililiği belirsizdir. Benzilpenisiline dirençli ancak sefoksitine duyarlı olarak test edilen, beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına, izoksazolipenisilinlere (oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin), nafsiline ve birçok sefalosporine duyarlıdır. Seftarolin ve seftobiprool haricinde, sefoksitine dirençli izolatlar tüm beta-laktam ajanlarına dirençlidir.

⁴ Ampisiline duyarlı *S. Saprophyticus* mecA negatiftir ve ampisiline, amoksisiline ve piperasiline (beta-laktamaz inhibitörü içeren veya içermeyen) duyarlıdır.

⁵ Oksasilin 1 birim disk ekran testi, beta laktam direnç mekanizmalarını hariç tutmak için kullanılacaktır. Tarama negatif olduğunda (inhibisyon bölgesi ≥20 mm), klinik sınır değerlerinin mevcut olduğu tüm beta-laktam ajanları başka test yapılmadan duyarlı olarak rapor edilebilir.

⁶ Doğal fenotip Enterobakterler, aminopenisilinlere duyarlı olarak sınıflandırılır. Bazı ülkeler *E.coli* ve *P. mirabilis* doğal fenotip izolatlarını “duyarlı, artan maruziyet” olarak sınıflandırmayı tercih etmektedir. Bu durumda, MİK sınır değeri S (duyarlı) ≤0,5 mg/L ve karşılık gelen bölge çap kesim noktası S (duyarlı) ≥50 mm'dir.

Direnç prevalansı seçili türler için coğrafik açıdan ve zamanla çeşitlilik gösterebilir ve dirence ilişkin yerel bilgiler özellikle şiddetli enfeksiyonlar tedavi edilirken arzu edilir. Gerektiğinde yerel direnç prevalansı enfeksiyonların en azından bazı tiplerinde ajanın faydasından şüphe edilmesine yol açacak şekilde olduğunda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

<u>Genellikle duyarlı türler</u>
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline duyarlı) £ <i>Koagülaz negatif stafilokoklar</i> (metisiline duyarlı) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> ve diğer beta hemolitik streptokoklar <i>Streptococcus viridans</i> grubu <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (metisiline duyarlı)
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Capnocytophaga spp.</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobik mikroorganizmalar</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> türleri <i>Bacteroides</i> türleri
<u>Edinilmiş direncin bir sorun oluşturabileceği türler</u>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecium</i> §

Doğası gereği dirençli organizmalar

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Acinetobacter türleri
Citrobacter freundii
Enterobacter türleri
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia türleri
Pseudomonas türleri
Serratia türleri
Stenotrophomonas maltophilia

Diğer mikroorganizmalar

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§]Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda orta düzeyde doğal duyarlılık

[£] Metisiline dirençli tüm stafilokoklar amoksisilin/klavulanik asite dirençlidir.

¹ Penisiline dirençli olan *Streptococcus pneumoniae* amoksisilin/klavulanik asitin bu sunumuyla tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

² Bazı AB ülkelerinde duyarlılığı azalmış suşlar, %10'dan daha yüksek bir sıklıkta bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler:

Genel özellikler:

Emilim:

AUGMENTİN'in her iki bileşeni, hem amoksisilin hem de klavulanik asit, fizyolojik pH'da sulu çözeltilerde tamamen dissosiyeye olurlar. İki bileşik de oral uygulama sonrası hızla ve iyi absorbe olur.

Amoksisilin/klavulanik asidin emilimi, yemeğin başlangıcında alındığında optimize edilir. Oral uygulamayı takiben, amoksisilin ve klavulanik asit yaklaşık %70 oranında biyoyararlanımına sahiptir. Her iki bileşenin plazma profilleri benzer olmakla birlikte, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi (T_{maks}) her durumda yaklaşık bir saattir.

Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, sağlıklı erişkinlerde aç karnına amoksisilin/klavulanik asit 875/125 mg tabletin günde iki kere uygulanması sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Ortalama (±SS) farmakokinetik parametreler					
Uygulanan etkin madde(ler)	Doz	C _{maks}	T _{maks} *	EAA _(0-24sa)	T _{1/2}
	(mg)	(mcg/ml)	(sa)	(mcg.sa/ml)	(sa)
Amoksisilin					

AMK/KA 875mg/125mg	875	11,64 ±2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ±12,31	1,19 ±0,21
Klavulanik asit					
AMK/KA 875mg/125mg	125	2,18 ±0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ±3,04	0,96 ±0,12
AMK: Amoksisilin, KA: Klavulanik asit * Ortanca					

Amoksisilin/klavulanik asit ile elde edilen amoksisilin ve klavulanik asit serum konsantrasyonları, amoksisilin ve klavulanik asitin tek başlarına oral yolla verilmesi ile elde edilen konsantrasyonlarla benzerlik göstermektedir.

Dağılım:

Toplam plazma klavulanik asitinin %25 ve toplam plazma amoksisilin %18 kadarı proteine bağlanır. Görünürdeki dağılım hacmi amoksisilinde 0,3-0,4 l/kg ve klavulanik asitte 0,2/ l/kg dolayındadır.

İntravenöz uygulamadan sonra safra kesesinde; abdominal dokularda; deri, yağ, kas dokularında; sinoviyal ve peritoneal sıvılarda; safra ve iltihapta hem amoksisilin hem de klavulanik asit bulunmuştur. Amoksisilin beyin omurilik sıvısına dağılımı yeterli değildir.

Hayvan çalışmalarında, bileşenlerden herhangi biri için ilaçtan kaynaklanan materyallerle önemli doku tutulumuna ilişkin kanıt yoktur. Penisilinlerin çoğu gibi amoksisilin de anne sütünde saptanabilir. Anne sütünde eser miktarda klavulanik asit de saptanabilmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

Hem amoksisilin hem de klavulanik asitin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Biyotransformasyon:

Amoksisilin kısmen idrarla, başlangıç dozunun yaklaşık %10-25'i oranında inaktif penisiloid asit şeklinde atılır. Klavulanik asit insanda büyük oranda metabolize olur, idrar ve feçes içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

Eliminasyon:

Amoksisilin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir. Buna karşılık klavulanik asit hem renal hem de renal olmayan mekanizmalarla atılır.

Amoksisilin/klavulanik asitin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve ortalama total klerens sağlıklı kişilerde yaklaşık 25 l/saattir. 250 mg/125 mg ya da 500 mg/125 mg'lık tek bir AUGMENTİN tabletinin uygulanmasından sonraki ilk 6 saatte amoksisilin yaklaşık %60-70'i ve klavulanik asitin yaklaşık %40-65'i idrarla değişikliğe uğramadan atılır. Çeşitli çalışmalarda, 24 saatlik bir dönemde amoksisilin idrarla atılım miktarının %50-85 ve klavulanik asitin %27-60 arasında olduğu bulunmuştur. Klavulanik asitte, ilacın en büyük miktarı uygulamadan sonraki ilk 2 saatte atılmaktadır.

Eşzamanlı probenesid kullanımını, amoksisilin atılmasını geciktirmekle birlikte klavulanik asitin böbreklerden atılmasını geciktirmez (bkz. Bölüm 4.5).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlevinin azalmasıyla doğru orantılı olarak amoksisilin/klavulanik asitin total serum klerensi de azalır. İlaç klerensindeki azalma, amoksisilin daha büyük bir bölümünün böbrek yoluyla atılması nedeniyle, amoksisilinde klavulanik asitten daha belirgindir. Bu yüzden, böbrek yetmezliğinde dozlar, amoksisilin fazla birikmesini önlerken, yeterli klavulanik asit düzeylerinin sürdürülmesini sağlamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz dikkatle belirlenmeli ve karaciğer işlevleri düzenli aralıklarla izlenmelidir.

Yaş:

Amoksisilin eliminasyon yarılanma ömrü 3 aylıktan 2 yaşına kadar olan çocuklarda ve daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde aynıdır. Preterm doğanlar da dahil olmak üzere yaşamın ilk haftasındaki çok küçük çocuklarda uygulama zaman aralığı, renal eliminasyon yolunun olgunlaşmamış olması nedeniyle, günde iki kez uygulamayı geçmemelidir. Yaşlı hastalarda böbrek işlevlerinde azalma olasılığı daha fazla olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek işlevinin izlenmesi yararlı olabilir.

Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadınlara oral yoldan amoksisilin/klavulanik asit uygulanmasından sonra cinsiyetin amoksisilin ya da klavulanik asitin farmakokinetikleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Amoksisilin, terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite ve üreme toksisitesine yönelik çalışmalar temelinde insanlar açısından özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Köpeklerde amoksisilin/klavulanik asitle yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, gastrik tahriş, kusma ve dilde renk bozukluğu görülmüştür.

Amoksisilin/klavulanik asit ile karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Ksantan sakızı
Aspartam
Süksinik asit
Aerosil 200

Hidroksi propilmetilselüloz

Portakal esansı 1281 (61027E) (üretiminde kunduz koku bezi kullanılmaktadır)

Portakal esansı 1282 (9/027108) (üretiminde kunduz koku bezi kullanılmaktadır)

Ahududu esansı (07943 1286)

Golden şurup esansı (1283 052927/Ap0551)

Silikon dioksit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Sulandırılmamış toz 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

Sulandırılan süspansiyon buzdolabı içinde (2 – 8 °C) saklanmalı ve 70 mL süspansiyon 7 gün, 100 mL süspansiyon 10 gün içinde kullanılmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, polipropilen yapıda, dış kısmı opak beyaz renkli, yanal tırtıklı, iç kısmı şeffaf renkli, şeffaf kısımda şişe ağzına yapışacak alüminyum folyo içeren çocuk emniyetli kapaklı; sulandırma çizgisi içeren tip III berrak cam şişede; üzerinde 0,5 ml, 1,25 ml, 2,5 ml, 5 ml'lik işaretli çizgiler bulunan 5 ml'lik kaşık ile birlikte.

Sulandırıldığında 70 ml ve 100 ml süspansiyon elde edilir.

Sulandırıldığında kirli beyaz renkte bir süspansiyon oluşur.

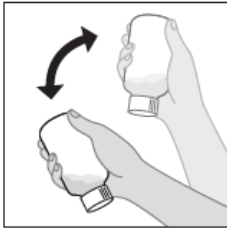
6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

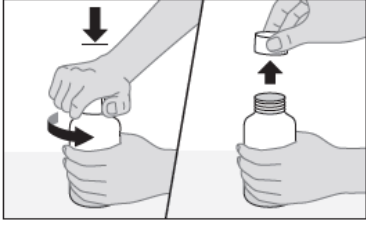
AUGMENTİN süspansiyonunun hazırlanması:

Şişenin kapağını açınız. Şişenin ağzında yer alan emniyet bandının bozulmamış olduğundan emin olunuz. Şişenin kapağını kapatınız.

1) Tüm toz serbestçe akana kadar şişeyi sallayınız.



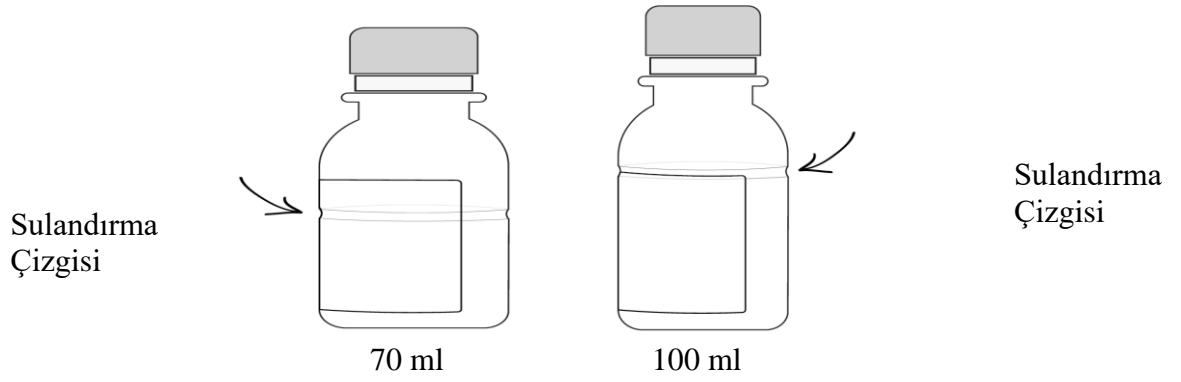
2) Şişe kapağını açınız.



3) Emniyet bandını çıkarınız.



AUGMENTİN süspansiyonlarda sulandırma çizgisi, şişesinin etrafını çevreleyen şeffaf bir girinti şeklinde gösterilmiştir. Sulandırma çizgisi (şeffaf girinti) 70 ml ve 100 ml şişelerde farklı seviyelerde bulunmaktadır.

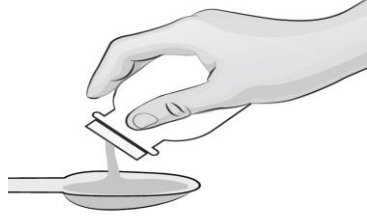


4. Şişe üzerinde sulandırma çizgisinin yaklaşık 2/3'üne denk gelecek kadar su ekleyiniz ve şişeyi iyice çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).



5. İlk sulandırılıştta tam bir dağılma sağlamak için 5 dakika dinlendiriniz.

6. Daha sonra şişe üzerindeki sulandırma çizgisine gelecek kadar (kalan 1/3) su ekleyerek şişeyi yeniden çalkalayınız (Süspansiyon hazırlamak için önceden kaynatılmış ve soğutulmuş su tercih edilmelidir).
7. Doktorunuzun her uygulama için önerdiği miktarda ilacı 5 ml'lik ölçü kaşığı kullanarak hastaya veriniz.



7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza
B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Telefon: 0212 339 44 00
Faks: 0212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

27.03.2019 – 2019/186

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

21.05.2009 / 27.03.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ