

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MAXİRAM 10 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film tablet; 8.31 mg Memantine eşdeğer 10 mg Memantin HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....175.00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

Beyaz-beyaza yakın, her iki yüzü çentikli, oblong tablet.

Çentiğin amacı, tabletlerin kolay kırılarak, eşit dozlara bölünmesini sağlamaktır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, Alzheimer demansı tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. Tedaviye sadece, hastanın ilaç almasını düzenli olarak izleyecek bir bakıcının varlığında başlanmalıdır. Tanı, güncel kılavuzlar doğrultusunda yapılmalıdır.

Yetişkinler:

Doz titrasyonu:

Maksimum günlük doz 20 mg' dır. Yan etki riskini azaltmak için, idame dozu ilk üç hafta boyunca, haftada 5 mg' lik artışlarla şu şekilde yapılmalıdır:

1. hafta (1-7 gün):

Hasta 7 gün boyunca günlük 5 mg (sabahları günde bir kez 10 mg tabletin yarısı) almalıdır.

2. hafta (8-14 gün):

Hasta 7 gün boyunca günlük 10 mg (günde 2 kez 10 mg tabletin yarısı) almalıdır.

3. hafta (15-21 gün):

Hasta 7 gün boyunca günlük 15 mg (sabah 10 mg tablet ve öğleden sonra veya akşam 10 mg tabletin yarısı) almalıdır.

4. hafta sonrasında:

Hasta günlük 20 mg (günde 2 kez 10 mg tablet) almalıdır.

İdame dozu:

Tavsiye edilen idame dozu günlük 20 mg (2 kez 10 mg tablet)'dir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. MAXİRAM her gün aynı saatte kullanılmalıdır. Tablet besin alımından bağımsız olarak (aç ya da tok karna) alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği hafif derecede olan hastalarda (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) doz ayarlaması gerekmez. Böbrek yetmezliği orta derecede olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-49 ml/dak) günlük doz 10 mg olmalıdır. Eğer en az 7 günlük tedavi sonrasında, tedavi iyi tolere edilmişse, doz standart titrasyon doz şemasına göre günlük 20 mg'a çıkarılabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) günlük doz 10 mg olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Hafif ya da orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A ve Child Pugh B) doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır. Bu hastalarda MAXİRAM kullanımı tavsiye edilmez.

Pediyatrik popülasyon

MAXİRAM' ın 18 yaş altı çocuklarda, güvenilirlik ve etkinliği ile ilgili veri olmaması sebebiyle kullanılması tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon

Yapılan klinik çalışmalara göre, 65 yaş üstü hastalara önerilen doz, yukarıda belirtildiği gibi, günde 20 mg' dir (günde 2 tane 10 mg tablet).

4.3. Kontrendikasyonlar

İlacın bileşiminde yer alan etkin maddeye ya da herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Epilepsi hastalarında ve konvülsiyon öyküsü bulunan veya epilepsiye eğilimi olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

Amantadin, ketamin veya dekstrometorfan gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bu bileşikler memantin ile aynı reseptör sistemine etki edip, advers etkilerin (özellikle merkezi sinir sistemi ile ilişkili olanlar) daha sık ya da daha kuvvetli görülmesine sebep olabilir (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İdrar pH'sını yükselten faktörler var ise (Bkz. Bölüm 5.2 "Eliminasyon") hastanın dikkatli izlenmesi gerekebilir. Bu faktörler diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyete geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınmasını içerir. İdrar pH'ı ayrıca renal tübüler asidoz (RTA) veya Proteus bacteria'nın neden olduğu ciddi üriner sistem enfeksiyonları ile de yükselebilir.

Birçok klinik çalışmada yakın tarihte geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kompanse edilmemiş konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti (NYHA) endeks III-IV) veya kontrol altında olmayan hipertansiyonlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, sınırlı veri mevcut olduğundan bu durumdaki hastalar yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

MAXİRAM laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Memantin' in farmakolojik etkileri ve etki mekanizması nedeni ile aşağıdaki etkileşimler oluşabilir:

- Memantin etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir.
Barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. Memantin antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini değiştirebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
- Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantin amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de NMDA-antagonistidir. Aynı yaklaşım ketamin ve dekstrometorfan için de geçerli olabilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Memantin ve fenitoinin kombine kullanımına ilişkin ve risk ihtimali ile ilgili yayınlanmış bir tane vaka raporu bulunmaktadır.
- Amantadin ile aynı renal katyonik nakil sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin de muhtemel olarak memantin ile etkileşip, plazma düzeyinde artış riski oluşturabilir.
- Memantin, hidroklorotiyazid (HCT) veya HCT' li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma muhtemeldir.
- Pazarlama sonrası deneyimlerde; varfarin ile birlikte kullanılan hastalarda, izole vakalardaki uluslararası normalleştirme oranı (İNO) artışı bildirilmiştir. Nedensel ilişki belirlenmiş olmamasına rağmen, oral antikoagülanlar ile birlikte kullanılan hastalarda protrombin zamanı ve İNO'nun yakın gözetim altında tutulması tavsiye edilir.

Genç sağlıklı deneklerde yapılan tekli doz farmakokinetik (FK) çalışmalarında, gliburid/metformin ya da donepezil ile memantin aktif madde- aktif madde etkileşimi görülmemiştir.

Genç sağlıklı gönüllülerde yapılan klinik çalışmalarda, memantin galantamin farmakokinetiği üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir.

Memantin; CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin içeren monooksijenaz, epoksit hidrolaz veya sülfasyonunu in vitro olarak inhibe etmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ait bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Memantinin gebelikte kullanımına ilişkin klinik bilgi mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, insanlarda kullanılan düzeylere eşit veya az daha yüksek düzeyde uygulamaların rahim içi büyümede azalma potansiyeline işaret etmektedir. İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar uygun doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

MAXİRAM gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Memantinin insan sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur. Ancak, maddenin lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da MAXİRAM tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve MAXİRAM tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Memantin' in üreme üzerine herhangi bir yan etkisi bildirilmemiştir. Sıçanlarda insanlardaki maruz kalma limitlerine eşit ya da biraz daha fazla olan maruz kalma limitlerinde fetal büyümede azalma bildirilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansının veya makine kullanma yeteneğinin azalmasına neden olabilir. Ayakta tedavi gören hastaların, araba veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmaları gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hafif, orta ve şiddetli demans hastalığında yapılan ve memantin ile tedavi edilen 1784 ve plasebo ile tedavi edilen 1595 hastayı kapsayan klinik çalışmalarda memantin ile görülen advers etkilerin toplam insidans oranı plasebo ile görülenlerden farklılık göstermemiştir; advers etkiler genellikle hafif ve orta şiddettedir. Memantin grubunda plasebo grubundan daha yüksek insidans ile en sık oluşan yan etkiler: sersemlik hali (sırasıyla %6,3 - %5,6), baş ağrısı (%5,2 - %3,9), konstipasyon (%4,6 - %2,6), somnolans (%3,4 - %2,2), hipertansiyon (%4,1 - %2,8).

Aşağıdaki tabloda listelenen advers ilaç reaksiyonları memantin klinik çalışmalarından ve pazara girişinden itibaren toplanmıştır.

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Mantar enfeksiyonları
Psikiyatrik bozukluklar	Yaygın	Somnolans
	Yaygın olmayan	Konfüzyon
	Yaygın olmayan	Halüsinasyon ¹
	Bilinmiyor	Psikotik Reaksiyonlar ²
Sinir sistemi bozuklukları	Yaygın	Sersemlik
	Yaygın olmayan	Yürüyüş anormalliği
	Çok seyrek	Nöbetler
Kardiyak bozukluklar	Yaygın olmayan	Kalp yetmezliği
Vasküler bozukluklar	Yaygın	Hipertansiyon
	Yaygın olmayan	Derin ventrombozu
Gastrointestinal bozukluklar	Yaygın	Konstipasyon
	Yaygın olmayan	Kusma
	Bilinmiyor	Pankreatit ²
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın olmayan	Yorgunluk

¹ Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

² İzole vakalar pazarlama sonrası gözlemler bildirilmiştir.

Depresyon, intihar düşüncesi ve intihar Alzheimer hastalığına bağlı olarak gelişir. Pazarlama sonrasında memantin ile tedavi olan hastalarda bu olaylar gözlemlenmiştir.

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

Pazarlama sonrası gözlemlerde ve klinik çalışmalarda sınırlı sayıda doz aşımı gözlemlenmiştir.

Semptomlar: Birbirlerine göre yüksek doz aşımı vakalarında (sırasıyla, 3 gün boyunca 200 mg ve 105 mg/gün) ya sadece yorgunluk, halsizlik ve/veya diyare semptomları gelişmiş ya da herhangi bir semptom gelişmemiştir. 140 mg' in altındaki ya da bilinmeyen dozlardaki doz aşımı vakalarında hastalarda sinir sistemi semptomları (konfüzyon, uyuşukluk, somnolans, vertigo, ajitasyon, sinirlilik, halüsinasyon, yürüyüş bozukluğu) ve/veya gastrointestinal kaynaklı semptomlar (kusma ve diyare) ortaya çıkmıştır.

En aşırı doz aşımı vakasında, toplam 2000 mg memantini oral olarak alan hastanın merkezi sinir sistemi etkilenmiş (10 gün koma, sonra diplopi ve ajitasyon) bununla beraber hayatta kalmıştır. Hasta semptomatik tedavi ve plazma ferez almıştır. Hasta kalıcı sekeller dışında iyileştirilmiştir.

Fazla doz aşımı vakalarından bir diğerinde de, 400 mg memantini oral yoldan alan hasta hayatta kalmıştır ve iyileştirilmiştir. Bu hastada ilacın santral sinir sistemi üzerine semptomları olan huzursuzluk, psikoz, halüsinasyon görme, kasılma hali, somnolans, baygınlık ve bilinç kaybı görülmüştür.

Tedavi: Doz aşımı vakalarında tedavi semptomatik olmalıdır. Doz aşımı ya da intoksikasyon için özel bir antidot yoktur. Aktif maddeyi uzaklaştırmak için standart klinik prosedürler örneğin gastrik lavaj, aktif kömür (potansiyel entero-hepatik sirkülasyonun durdurulması), idrarın asitleştirilmesi, zorlu diürez uygulanmalıdır.

Genel merkezi sinir sisteminin (MSS) aşırı uyarılma belirtileri ve semptomlarında dikkatli semptomatik klinik tedaviler düşünölmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Anti demans ilaçları

ATC kodu : N06DX01

Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun, nörodejeneratif demanslarda semptomların belirmesi ve de hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğuna dair gittikçe artan kanıtlar mevcuttur.

Memantin; voltaja bağılı, orta afiniteli ve kompetitif olmayan NMDA reseptör antagonistidir. Patolojik olarak yükselmiş glutamat seviyelerinin nöron işlev kaybına yol açabilen etkilerini düzenler.

Klinik çalışmalar: Orta ile şiddetli Alzheimer hastalığı (mini mental durum incelemesi (MMSE) başlangıçtaki toplam skor 3-14) olan hasta popölasyonlarında asıl monoterapi çalışmaları, ayakta tedavi gören toplam 252 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışma, 6. Ayda plaseboya kıyasla memantin tedavisinin olumlu etkilerini ortaya koymuştur: (gözlenen vakaların analizinde klinisyenin görüşmeye dayalı değişim izlenimi (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer hastalığı ortak çalışma- gündelik yaşam etkinlikleri (ADCS-ADL sev): $p=0,003$; Şiddetli bozukluk bataryası (SIB): $p=0,002$)

Hafif ile orta dereceli Alzheimer hastalığının (MMSE başlangıçtaki toplam skoru 10-22) tedavisinde memantin asıl monoterapi çalışmaları toplam 403 hasta üzerinde yapılmıştır. Birincil bitiş noktasındaki sonuçlarda memantin ile tedavi edilen hasta grubu plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir: 24. haftadaki (LOCF: son gözlemin ileriye taşınması) Alzheimer hastalığının değerlendirme skalası (ADAS-cog) ($p=0,003$) ve CIBIC-plus ($p=0,004$). Hafif ile orta şiddetli Alzheimer hastalığındaki diğeri bir monoterapi çalışmasında toplam 470 hasta (MMSE ana çizgideki toplam skor 11-23) randomize seçilmiştir. 24. haftadaki birincil etkinlik bitiş noktasında, olması beklenen tanımlanan birincil analiz için istatistiki anlamlılığa ulaşamamıştır.

Orta ile şiddetli Alzheimer hastalığı olan (MMSE toplam skor < 20) hastalarda yapılan, Faz III, plasebo kontrollü, 6 aylık altı çalışmanın (monoterapi çalışmaları ve asetilkolinesteraz

inhibitörlerinin kararlı dozları ile hastalarda yapılan çalışmalar da dahil olmak üzere) metaanalizi; kavramsal, global ve fonksiyonel alanlar için memantin tedavi desteğinin istatistiksel açıdan önemli etkisi olduğunu gösterir. Hastalarda her üç alanda da eşzamanlı kötüleşme görüldüğünde, plasebo uygulanan hastalarda memantin uygulanan hastalara oranla yaklaşık iki katına yakın (%21-%11, $p < 0,0001$) bir kötüleşme olduğunu gösteren sonuçlar, kötüleşmenin önlenmesinde memantin istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Memantin yaklaşık %100' lük mutlak biyoyararlanıma sahiptir. t_{max} değeri 3-8 saattir. Memantin emilimi gıda alımından etkilenmez.

Dağılım:

Günlük olarak alınan 20 mg dozlar, 70-150 ng/ml (0.5-1 μ mol) arasında kişiden kişiye büyük değişim gösteren sabit durum plazma konsantrasyonları ile sonlanmıştır. 5-30 mg' lık günlük dozlar alındığında, ortalama beyin omurilik sıvısı (BOS)/serum oranı 0.52 olarak hesaplanmıştır. Dağılım hacmi yaklaşık 10 L/kg' dır. Memantin' in %45' i plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda dolaşımdaki memantinle ilişkili maddelerin %80' i ana bileşik biçimindedir.

İnsanlardaki ana metabolitler N-3,5-dimetil-gludantan, 4- ve 6-hidroksi-memantin izomerik karışımı ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantandır. Bu metabolitlerin hiçbirinin NMDA antagonisti aktivitesi yoktur. Sitokrom P450 enzimlerinin katalizlediği metabolizma in vitro olarak tespit edilmemiştir.

Oral yoldan alınan ^{14}C -memantin ile ilgili yapılan bir çalışmada, %99' dan fazlası renal yoldan olmak üzere ortalama %84' lük doz 20 gün içinde geri kazanılmıştır.

Eliminasyon:

Memantin' in terminal yarı ömrü $t_{1/2}$ 60-100 saattir. Monoekspansiyel biçimde elimine olur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerde, toplam klerens (Cl_{tot}) 170 ml/dak/1,73 m^2 dir ve toplam renal klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır.

Renal klirens, muhtemelen katyonik taşıyıcı proteinler vasıtasıyla, tübüler reabsorpsiyonu da içerir. Memantinin renal eliminasyon hızı alkali idrar koşullarında 7-9 faktör azalabilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). İdrar alkalizasyonu, diyetteki köklü değişim örneğin etoburluktan vejetaryen diyeteye geçiş gibi veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması sonucu oluşabilir.

Doğrusallık:

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, 10-40 mg'lık dozlarda lineer farmakokinetik gösterdiği saptanmıştır.

Farmokinetik / farmodinamik ilişki:

Günde 20 mg memantin dozunda, beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyeleri memantin frontal kortekste 0.5 µmol olan ki değerini (k_i = inhibisyonu sabiti) karşılamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda kısa dönem çalışmalarda, diğer NMDA-antagonistleri gibi memantin de çok yüksek serum pik konsantrasyonlarına sebep olan yüksek doz alımlarında nöronal vakuolizasyon ve nekroza neden olmaktadır. Vakuolizasyon ve nekrozun neden olduğu ataksi ve diğer prelinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Kemirgenlerde ve kemirgen olmayanlardaki uzun dönem çalışmalarda etki gözlenmemiş olduğundan bu bulguların klinik ilişkisi bilinmemektedir.

Kemirgenlerde ve köpeklerde tekrarlı doz toksisite çalışmalarında oküler değişiklikler tutarsız şekilde görülmüştür, ama maymunlarda görülmemiştir. Klinik çalışmalardaki memantin ile yapılan özel oftalmoskopik incelemeler hiçbir oküler değişiklik göstermemiştir.

Kemirgenlerde memantin lizozomlardaki birikimine bağlı olarak pulmoner makrofajlarındaki fosfolipidozis gözlemlenmiştir. Bu etki katyonik amfifilik özellikli diğer aktif maddelerden bilinir. Bu birikim ile akciğerlerde görülen vakuolizasyon arasında olası bir bağlantı vardır. Bu etki yalnızca yüksek dozlarda kemirgenlerde görülmüştür. Klinik olarak ise bulgular bilinmemektedir.

Standart çalışmalarda, memantin alımını takiben herhangi bir genotoksisite gözlemlenmemiştir. Fare ve sıçanlarda hayat boyu uzun süreli çalışmalarda karsinojenite belirtisine rastlanmamıştır. Memantin sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etkiye neden olmamaktadır. Memantin üreme üzerine herhangi bir yan etkisi bildirilmemiştir. Sıçanlarda

insanlardaki uygulama limitlerine eşit ya da biraz daha fazla olan uygulama limitlerinde fetal büyümede azalma bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (süpertab)

Mikrokristal Selüloz (Avicel PH 102)

Kolloidal Silikondioksit (Aerosil 200)

Talk

Magnezyum Stearat

Opadry II White

(İçeriği: Polivinil Alkol, Titanyum Dioksit, Talk, Polietilen Glikol/Makrogol)

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altında, kuru bir yerde, ışıktan uzakta, oda sıcaklığında saklayın.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 50 ve 100 film tablet içeren, PVC-Al folyo blister ve karton kutu ambalaj.

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.

7. RUHSAT SAHİBİ

DİNÇSA İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

1. Organize San. Bölge. Avar Cad. No:2 Sincan / ANKARA

Tel : 0 312 267 11 91

Faks : 0 312 267 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

2014/930

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24/12/2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ