

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREFİX 500 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

500 mg sefprozile eşdeğer 523.13 mg sefprozil monohidrat.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz renkli, film kaplı bir yüzü çentikli oblong tabletler.

Çentiğin amacı, yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır, tablet eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PREFİX duyarlı bakteri suşlarının neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

Yetişkinler

- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları: farenjit, tonsillit, sinüzit
- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: bronşit, pnömoni
- Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları (Not: Apselerde cerrahi drenaj gerekir)
- Akut sistit dahil komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları

Çocuklar

- Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları: farenjit, tonsillit, otitis media, sinüzit
- Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

12 yaşından büyüklerde ve yetişkinlerde:

PREFİX duyarlı bakterilerin neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonlarda şu dozlarda kullanılır:

Üst solunum yolu enfeksiyonları:	günde 1 defa 500 mg
Sinüzit:	12 saatte bir 250 - 500 mg
Alt solunum yolu enfeksiyonları:	12 saatte bir 500 mg
Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları:	günde 1 defa 500 mg
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:	12 saatte bir 250 mg veya günde 1 defa 500 mg

Çocuklarda:

Çocuklarda kullanım için gerekli dozlar aşağıda verilmiştir. Bu dozların uygulanabilmesi için PREFİX Oral Süspansiyon mevcuttur.

Otitis media:	12 saatte bir 15 mg/kg
Üst solunum yolu enfeksiyonları, farenjit veya tonsillit:	günde 1 defa 20 mg/kg veya 12 saatte bir 7,5 mg/kg
Sinüzit:	12 saatte bir 7,5 mg/kg-15 mg/kg
Komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:	günde bir defa 20 mg/kg

En yüksek günlük pediatrik doz, yetişkinler için önerilen günlük en yüksek dozu geçmemelidir. Beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarının tedavisinde, PREFİX 10 gün süreyle uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

PREFİX'in emilimi yiyeceklerle önemli oranda etkilenmediğinden yemeklerle birlikte veya yemek arası alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Sefprozil böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanabilir. Kreatinin klerensi >30 ml/dk olan hastalarda doz ayarı gerekmez. Kreatinin klerensi ≤30 ml/dk olan hastalarda, verilen ilk standart dozdan sonraki dozlar bu dozun %50'si oranında ve normal doz aralarıyla uygulanır. Sefprozil hemodiyaliz ile kısmen uzaklaştırılacağından, PREFİX hemodiyaliz bittikten sonra uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Sefprozil klinik çalışmalarda en az 6 aylık hastalara uygulanmıştır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlanması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

4.3. Kontrendikasyonlar

Sefprozil'e, sefalosporin grubu antibiyotiklere veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PREFİX TEDAVİSİ UYGULANMADAN ÖNCE, HASTANIN DAHA ÖNCEDEN PREFİX'E, SEFALOSPORİNLERE, PENİSİLİNLERE VEYA DİĞER İLAÇLARA AŞIRI DUYARLI OLUP OLMADIĞI DİKKATLİCE BELİRLENMELİDİR. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER ARASINDA ÇAPRAZ DUYARLILIK OLDUĞU KESİNLİKLE KANITLANDIĞINDAN PENİSİLİNE DUYARLI KİŞİLERE DİKKATLE UYGULANMALIDIR. PENİSİLİNE DUYARLI HASTALARIN %10'UNDA BU DURUM GÖRÜLEBİLİR. EĞER PREFİX'E KARŞI ALERJİK REAKSİYON GELİŞİRSE İLAÇ KESİLMELİDİR. CİDDİ AKUT AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI ACİL TEDAVİ GEREKTİREBİLİR.

Süperenfeksiyon: PREFİX'in uzun süre kullanımı duyarlı olmayan organizmaların gelişimine neden olabilir. Eğer tedavi sırasında süperenfeksiyon oluşursa, uygun önlemlerin alınması gerekir.

Sefalosporin antibiyotiklerle tedavi sırasında pozitif Coombs testleri bildirilmiştir.

PREFİX dahil hemen hemen bütün antibakteriyel ajanların kullanımıyla *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilen diyare (CDAD) bildirilmiştir ve şiddetine göre hafif diyareden fatal kolitlere kadar sıralanabilir. Antibiyotik kullanımını takiben diyare görülen hastalarda bu teşhis (CDAD) göz önünde bulundurulmalıdır. Antibakteriyel ajan kullanımından iki ay sonrasına kadar *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilen diyare görüldüğü bildirilmiş olduğundan, bu süreç içerisinde bilinçli ilaç kullanımı gerekmektedir. Eğer *Clostridium difficile* ile ilişkilendirilen diyare teşhis edilir veya bu teşhisten şüphelenilirse; devam eden ve doğrudan *Clostridium difficile*'ye karşı etkili olmayan antibiyotik kullanımının kesilmesi gerekebilir.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 30 mL/dak.) PREFİX'in total günlük dozu azaltılmalıdır, çünkü normal günlük dozlarda yüksek ve/veya uzun süreli plazma antibiyotik konsantrasyonları oluşabilir. Güçlü diüretiklerle tedavi gören hastalarda sefalosporinler (PREFİX dahil) dikkatli uygulanmalıdır, çünkü bu ilaçların böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkiledikleri düşünülmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

6 aydan küçük bebeklerde güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aminoglikozidlerin sefalosporinlerle birlikte uygulanmasından sonra nefrotoksisite bildirilmiştir.

Probenesid ile eşzamanlı uygulanması sefprozil'in EAA (plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan) değerini iki katına çıkarmıştır.

İlaç / Laboratuvar Test Etkileşmeleri

Sefalosporin grubu antibiyotikler idrarda bakır redüksiyon testleri (Benedict ya da Fehling çözeltisi ya da Clinitest tablet) ile şeker tayininde yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir, fakat glikozüri için enzime dayalı test (glukoz oksidaz) sonuçlarını etkilemez. Kan glikozunun ferrisiyanid testleriyle tayininde yanlış negatif reaksiyon oluşabilir. Alkalin pikrat metodu ile plazma veya idrar kreatinin tayini sefprozilden etkilenmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PREFIX'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan ve doğum kontrolü uygulayan kadınlar üzerine olan etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Sefprozil için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fötal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). Fare, sıçan ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmalarında, en yüksek günlük insan dozunun (1000 mg) sırasıyla 0.8, 8.5 ve 18.5 katı dozlarda sefprozil monohidrat'ın fötusa zararlı etkisi kaydedilmemiştir. Gebe kadınlar üzerinde yapılan yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Hayvanlardaki üreme çalışmaları ilacın insanlardaki yanıtını tam olarak öngöremediğinden, bu ilaç kesinlikle gerekmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

PREFIX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Sefprozil dozunun %0,3'ünden daha azı anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PREFIX tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında sefprozil fertiliteyi azaltmamıştır (bkz; bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sefprozil ile görülen yan etkiler oral yolla uygulanan diğer sefalosporinler ile gözlenenlere benzerdir. Sefprozil klinik çalışmalarda genelde iyi tolere edilmiştir. Yan etkilerden dolayı ilacı bırakma oranı yaklaşık %2'dir.

Klinik deneyimde ya da pazarlama sonrası deneyimde bildirilen yan etkiler şunlardır:

Aşağıdaki sıklık grupları 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: Süperenfeksiyon ve vajinal enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Eozinofili

Yaygın olmayan: Lökosit sayısında azalma

Seyrek: Trombositopeni ve protrombin zamanında uzama

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon ve serum hastalığı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik

Yaygın olmayan: Konfüzyonel durum, uykusuzluk, uyuklama, psikomotor hiperaktivite, sinirlilik ve baş ağrısı

Bu yan etkilerin ilaçla ilişkisi belirsizdir ve bütün bu yan etkiler geçicidir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma

Seyrek: Kolit ve psödomembranöz kolit

Bilinmiyor: Dişlerde renk değişimi

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Aspartat aminotransferaz yükselmesi, alanin aminotransferaz yükselmesi

Yaygın olmayan: Alkalın fosfataz yükselmesi

Seyrek: Kolestatik sarılık (bazı penisilinler ve diğer sefalosporinlerde olduğu gibi) ve bilirubin yükselmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker. Bu reaksiyonlar yetişkinlere oranla çocuklarda daha sık kaydedilmiştir. Bulgu ve belirtiler genellikle tedavinin başlamasından birkaç gün sonra oluşur ve ilacın kesilmesini takiben birkaç gün içinde kaybolur.

Seyrek: Stevens-Johnson sendromu, eritem multiform ve genital kaşıntı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Kan üre azotunda ve serum kreatininde yükselme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Ateş

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

Hayvan toksikoloji çalışmalarında tek doz 5000 mg/kg gibi yüksek dozlar uygulandığında ciddi veya letal sonuçlar kaydedilmemiştir. Sefprozil esas olarak böbreklerden atılır. Ciddi doz aşımı halinde, özellikle böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda, sefprozil vücuttan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Beta-Laktam Antibiyotikler, İkinci Kuşak Sefalosporinler
ATC Kodu: J01DC10

Sefprozil'in *in vitro* olarak gram-pozitif ve gram-negatif bakterileri kapsayan geniş bir etki alanı vardır ve hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Sefprozil aşağıda belirtilen organizmaların pek çok suşlarına karşı *in vitro* olarak etkilidir:

Gram-pozitif aeroblar

Staphylococcus aureus (penisilinaz üreten suşlar dahil), *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* ve *S. warneri*.

Not: Sefprozil metisiline dirençli stafilokoklara karşı etkisizdir.

Streptococcus pyogenes (A grubu streptokoklar), *S. agalactiae* (B grubu streptokoklar), *S. pneumoniae* (penisilin MIC 0.1-1 mcg/mL olan ve penisiline orta derece direnç gösteren suşlar dahil), C, D, F ve G grubu streptokoklar, Viridans grubu streptokoklar, *Enterococcus durans*, *E. faecalis*.

Not: Sefprozil *E. faecium*'a karşı etkisizdir.

Listeria monocytogenes.

Gram-negatif aeroblar

Moraxella catarrhalis (beta laktamaz üreten suşlar dahil), *Haemophilus influenzae* (beta laktamaz üreten suşlar dahil), *Citrobacter diversus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* (penisilinaz üreten suşlar dahil), *Proteus mirabilis*, Salmonella türleri, Shigella türleri, Vibrio türleri

Not: Sefprozil pek çok Acinetobacter, Enterobacter, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, Providencia, Pseudomonas ve Serratia suşlarına karşı etkisizdir.

Anaeroblar

Not: Pek çok *Bacteroides fragilis* grup suşu sefprozile dirençlidir.

Clostridium difficile, *C. perfringens*, *Fusobacterium* türleri, *Peptostreptococcus* türleri,

Prevotella melaninogenica (eski adı ile *Bacteroides melaninogenicus*), *Propionibacterium acnes*.

Duyarlılık Testleri

Antimikrobiyel ajanlara bakterinin duyarlılığının en doğru tahminini, zon çaplarının ölçümünü gerektiren kantitatif metodlar verir.

Bunun açıklaması sefprozilin minimum inhibisyon konsantrasyonu ile disk testinde elde edilen çapın korelasyonu şeklindedir. Sefprozil ile spektrum farklılıklarından dolayı sefalosporin duyarlılık testi için class disk (sefalotin disk) uygun değildir. İzolelerin bütün *in vitro* testlerinde 30 mcg sefprozil disk kullanılmamalıdır.

30 mcg'lık sefprozil diski ile standart tek-disk duyarlılık testinin sonuçları aşağıdaki kriterlere göre yorumlanmalıdır.

Zone çapı (mm)	Açıklama	MIC bağlantısı
≥18	(S) Duyarlı	≤8 mcg/mL
15-17	(MS) Kısmen duyarlı	16 mcg/mL
≤14	(R) Dirençli	≥32 mcg/mL

Bir “duyarlı” raporu genellikle ulaşılabilir kan konsantrasyonları ile patojenin inhibe edildiğini göstermiştir. Bir “kısmen duyarlı” raporu, yüksek doz kullanılması veya enfeksiyonun yüksek antibiyotik seviyeleri elde edilen doku ve sıvılarda (örn; idrar) olması durumunda organizmanın ilaca duyarlı olabileceğini göstermektedir. Bir “dirençli” raporu ise antibiyotiğin ulaşılabilir konsantrasyonunun inhibe edici olmadığını göstermektedir.

Standardize prosedürler, laboratuvar kontrol organizmalarının kullanımını gerektirmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

PREFIX (sefprozil) oral kullanım için hazırlanmış geniş spektrumlu yarı sentetik sefalosporin antibiyotiktir.

Emilim:

Sefprozil oral yoldan alındığında hem aç hem de tok karnına iyi emilir.

Sefprozilin oral biyoyararlanımı yaklaşık %90'dır. Sefprozilin farmakokinetiği yemeklerle veya bir antasit ile birlikte verildiğinde değişmez. Sefprozil aç karnına uygulandıktan sonra elde edilen ortalama plazma konsantrasyonları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Doz	Sefprozil Ortalama Plazma Konsantrasyonu* (mcg/ml)			8 saatte idrarla atılım
	Pik Yaklaşık 1,5 saat	4 saat	8 saat	
250 mg	6.1	1.7	0.2	%60
500 mg	10.5	3.2	0.4	%62
1000 mg (1 g)	18.3	8.4	1.0	%54

* Bu bilgiler 12 sağlıklı gönüllü genç erkekte elde edilen ortalama değerlerdir. Farmakokinetik bilgiler kapsül uygulamasından elde edilmiştir; ancak oral solüsyon, kapsül, tablet ve süspansiyon formüllerinin aç karnına alındığında biyoeşdeğer olduğu

gösterilmiştir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %36'dır ve 2 mcg/mL–20 mcg/mL arasında konsantrasyondan bağımsızdır. Ortalama plazma yarı ömrü normal kişilerde 1,3 saattir.

250 mg ve 500 mg tek sefprozil dozu alan hastalarda deri blister sıvısındaki sefprozilin pik konsantrasyonları sırasıyla 3 ve 5,8 mcg/mL'dir. Deri blister sıvısında yarılanma süresi (2,3 saat) plazmada gözlenenenden daha uzundur.

Kronik otitis mediası olan hastalara 15 veya 20 mg/kg tek doz uygulamadan sonra, orta kulak sıvısındaki sefprozilin konsantrasyonları 0,06 ila 8,7 mcg/mL arasındadır. Orta kulak sıvısındaki sefprozil konsantrasyonları sefprozilin uygulanmasından 6 saat sonra otitis media ile birlikte en yaygın bakteriler için MIC değerinin üzerinde kalmıştır.

Biyotransformasyon:

Bilgi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Verilen dozun yaklaşık %60'ı idrarla atılır.

Uygulamadan sonraki ilk dört saatlik periyotta, ortalama idrar konsantrasyonu 250 mg, 500 mg ve 1 g'lık dozlar için sırayla 170 mcg/mL, 450 mcg/mL ve 600 mcg/mL'dir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Sefprozilin, böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde, her 8 saatte bir 1 g'lık dozda oral yoldan on gün süre ile uygulanmasını takiben plazmada birikimine dair hiçbir belirti gözlenmemiştir.

Böbrek fonksiyonları düşük olan hastalarda plazma yarı ömrünün uzaması böbrek yetmezliğinin derecesine bağlıdır. Böbrek fonksiyonunun olmadığı hastalarda, sefprozilin plazma yarı ömrünün 5,9 saate kadar uzadığı görülmüştür. Hemodiyaliz esnasında yarı ömrü 2,1 saate kadar kısalır. Belirgin böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın atılım yolu saptanmamıştır (bkz; bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda sefprozilin farmakokinetik parametrelerinde normal şahıslara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Ortalama EAA değeri yaşlılarda (≥ 65 yaş) genç yetişkinlere oranla yaklaşık %35–60'tır. Sefprozilin farmakokinetiğinde yaş ile ilgili olan bu farklılıklar doz ayarlaması gerektirmez.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalara 7,5 veya 20 mg/kg tek doz uygulama yapıldıktan sonra, sefprozil konsantrasyonları tonsiller dokuda 0,5 ila 4,3 mcg/g ve lenf dokusunda 0,4 ila 4,9 mcg/g arasındadır. Dozlamadan 3,2 saat geçtikten sonra tonsiller ve lenf dokularındaki konsantrasyonlar farenjit ve tonsillite neden olan yaygın patojenler için MIC konsantrasyonlarından daha yüksektir.

Sefprozilin pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği (6 aylık–12 yaşındaki hastalar) yetişkinlerdeki ile karşılaştırılabilir. 7,5-30 mg/kg alan çocuklardaki plazma konsantrasyonları 250-1000 mg olan yetişkinlerde oral uygulamayı takiben görülenlerle karşılaştırılabilir bulunmuştur. Maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) dozdan 1-2 saat sonra ulaşır ve eliminasyon yarı ömrü 1,5 saattir.

Cinsiyet:

Ortalama EAA değeri kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık %15-20 daha yüksektir. Sefprozilin farmakokinetiğinde cinsiyet ile ilgili olan bu farklılıklar doz ayarlaması gerektirmez.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Karsinogenez, Mutajenez ve Fertilité Yetersizliđi

Uygun prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde, sefprozilin *in vitro* veya *in vivo* mutajenik potansiyeli bulunmamıştır. Karsinojenik potansiyeli değerlendirmek için *in vivo* uzun-sürelili çalışmalar yürütölmemiştir.

Üreme çalışmaları hayvanlarda fertilité yetersizliğini göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH 102
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat
Opadry YS-1 7003 (titanyum dioksit, hipromelloz, polietilen glikol, polisorbitat 80)
%30 Simefikon Emülsiyonu

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Ŗeffaf PVC/PE/PVDC / Al blister
Kutuda 10, 14 ya da 20 film tablet halinde.

6.6. BeŖeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

KullanılmamıŖ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

213/53

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.11.2007
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ

--