

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİSSOR EASYTAB 10 mg ağızda dağılan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde

Memantin HCl 10.00 mg/tb  
(8.31 mg memantin'e eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler

Mannitol 162.25 mg/tb  
Sükraloz 2.50 mg/tb  
Sodyum Stearil Fumarat 3.75 mg/tb

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Ağızda dağılan tablet.

Beyaz ya da beyazımsı renkte, ağızda dağılan yuvarlak tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığının tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, Alzheimer hastalığı 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 rehberler doğrultusunda yapılmalıdır.

Yetişkinler:

Günlük maksimum doz 20 mg'dir.

Yan etki riskini azaltmak için, idame dozuna ilk üç hafta boyunca, haftada 5 mg'lik artışlarla şu şekilde ulaşılmalıdır:

Birinci hafta günde 5 mg : Sabah 1 CİSSOR EASYTAB 5 mg Ağızda Dağılan Tablet  
İkinci hafta günde 10 mg : Günde 2 kez 1 tablet (CİSSOR EASYTAB 5 mg Ağızda Dağılan Tablet) veya sabah 1 kez 1 tablet

Üçüncü hafta günde 15 mg : Sabahları 1 tablet ve 1 CİSSOR EASYTAB 5 mg  
Ağızda Dağılan Tablet veya sabah 1 tablet ve öğleden  
sonra 1 CİSSOR EASYTAB 5 mg Ağızda Dağılan  
Tablet

Dördüncü haftadan itibaren tedavi, idame dozu olan günde 20 mg ile sürdürülmelidir: Günde  
2 kez 1 tablet veya günde 1 kez 2 tablet şeklinde alınır.

**Uygulama şekli:**

CİSSOR EASYTAB ağıza yerleştirilmelidir; tablet burada tükürük içinde hızla dağılır ve  
böylece kolayca yutulabilir.

CİSSOR EASYTAB aç ya da tok karnına kullanılabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) doz  
ayarlaması gerekmez. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-  
49 ml/dak) günlük doz 10 mg olmalıdır. Tedavinin en az 7 günü boyunca iyi tolere edilirse,  
standart titrasyon programı uygulanmak koşuluyla, günlük doz, 20 mg düzeyine arttırılabilir.  
Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) için günlük doz 10 mg  
olmalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A ve Child-Pugh B)  
doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımı  
hakkında veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Memantin çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenilirlik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu  
nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

**Geriatrik popülasyon:**

Yapılan klinik çalışmalara göre, 65 yaş üstü hastalara önerilen doz, yukarıda anlatıldığı  
biçimde, günde 20 mg'dir (günde 1 kez 2 tablet veya günde 2 kez 1 tablet).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda  
kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Epilepsisi, geçmişinde konvülsiyon öyküsü veya epilepsiye eğilimi olan hastalarda dikkatli  
olunmalıdır.

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

İdrar pH'sını yükselten faktörler var ise (*Bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler*) hastanın dikkatli izlenmesi gerekebilir. Bu faktörler diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyetine geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınmasını içerir. İdrar pH'sı 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.

Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

CİSSOR EASYTAB'ın içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden mannitol için dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

CİSSOR EASYTAB her tablette 3.75 mg sodyum stearyl fumarat ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

- Memantin'in etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. Memantin'in antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.
- Toksik psikoz riski nedeni ile memantin'in amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de NMDA-antagonistidir. Aynı yaklaşım ketamin ve dekstometorfan için de geçerli olabilir (*Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*). Memantin ve fenitoinin kombine kullanımının olası riskine ilişkin 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, hidroklorotiazid (HCT) veya HCT'li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma muhtemeldir.
- Nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da oral antikoagülanlarla birlikte tedavi edilen hastalar için protrombin zamanının veya uluslararası normalleştirme oranının (INR) yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir

Memantin; CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, flavin içeren monoksijenaz, epoksit hidrolaz veya sülfasyonu *in vitro* olarak inhibe etmemiştir.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi **B**'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Memantin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin klinik bilgi mevcut değildir.

### **Gebelik dönemi**

Memantin gebelikte kullanımına ilişkin klinik bilgi mevcut değildir.

İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır, gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Memantin insan sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur. Ancak, maddenin lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir. Memantin kullanan kadınlar emzirmemelidir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Üreme yeteneği üzerine bir etkisi bildirilmemiştir. Hayvan çalışmaları, insanlardakine eşit veya az daha yüksek maruziyet düzeylerinde rahim içi büyümede azalma oluşturduğuna işaret etmektedir (*Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri*).

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansının veya makine kullanma yeteneğinin azalmasına neden olur. Buna ilave olarak, memantin reaktiviteyi değiştirebilir. Bu nedenle ayaktan tedavi gören hastaların, araba veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmaları gerekmektedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Hafif, orta ve şiddetli demansı olanlarda yapılan klinik çalışmalarda, advers etkilere ilişkin toplam insidans plasebodan farklılık göstermemiştir ve bu advers etkilerin genellikle hafif ya da orta şiddette olduğu gözlenmiştir. Memantin grubunda plasebo grubundan daha yüksek insidans ile en sık oluşan yan etkiler; sersemlik hali, baş ağrısı, kabızlık, uyuklama hali ve hipertansiyondur.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Uyuklama hali

Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyon<sup>1</sup>

Bilinmiyor: Psikotik reaksiyonlar<sup>2</sup>

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik hali

Yaygın olmayan: Yürüyüş anormalliği

Çok seyrek: Nöbetler

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Venöz tromboz/tromboembolizm

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Kabızlık

Yaygın olmayan: Kusma

Bilinmiyor: Pankreatit<sup>2</sup>

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Yorgunluk

<sup>1</sup>Halusinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalığı olanlarda gözlenmiştir.

<sup>2</sup>Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen izole durumlar.

#### **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'ın 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 yolla alan hastanın santral sinir sistemi etkilenmiş (10 gün koma, sonra diplopi ve ajitasyon) bununla beraber hayatta kalmıştır. Hasta semptomatik tedavi ve plazmaferez almıştır. Hasta daimi sekel kalmadan iyileşmiştir.

Başka bir büyük doz aşımı vakasında da hasta yaşamış ve iyileşmiştir. Hasta oral yolla 400 mg memantin almıştır. Hasta, huzursuzluk, psikoz, halüsinasyon görme, kasılma hali, uyuklama hali, baygınlık ve bilinç kaybı gibi santral sinir sistemi semptomları yaşamıştır.

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, zorunlu diürez uygulanmalıdır.

Genel santral sinir sistemi aşırı uyarılmasına dair belirtiler veya semptomlar varsa, dikkatli semptomatik klinik tedavi düşünülmelidir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grubu: Antidemans İlaçlar

ATC Kodu: N06DX01

Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun, nörodejeneratif demansta semptomların ortaya çıkması ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu dair gittikçe artan kanıtlar mevcuttur.

Memantin; voltaj-bağımlı, orta afiniteli ve kompetitif olmayan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Patolojik olarak yükselmiş, nöron işlev kaybına yol açabilen, glutamat tonik seviyelerinin etkilerini modüle eder.

*Klinik çalışmalar:* Orta ile şiddetli Alzheimer hastalığı (mini mental durum incelemesi (MMSE) başlangıçtaki toplam skor 3-14) olan hasta popülasyonlarında 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 diğer bir monoterapi çalışmasında toplam 470 hasta (MMSE ana çizgideki toplam skor 11-23) randomize seçilmiştir. 24. haftadaki birincil etkinlik bitiş noktasında, istatistiksel olarak anlam taşıyan bir değere ulaşılmamıştır.

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) meta-analizi; 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

### Genel özellikler

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

Günlük olarak alınan 20 mg dozlar, 70-150 ng/ml (0.5-1  $\mu$ 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 <sup>14</sup>C-memantin ile yapılan bir çalışmada, dozun ortalama %84'ü 20 gün içinde geri kazanılmakla birlikte, %99'dan fazlası renal yoldan atılmıştır.

### Eliminasyon:

Memantin terminal yarı ömrü  $t_{1/2}$  60-100 saattir. Monoeksponansiyel biçimde elimine olur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerde, toplam klerens ( $Cl_{tot}$ ) 170 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>'dir ve toplam renal klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır.

Renal klerens, muhtemelen katyon nakil proteinleri vasıtasıyla, tübüler reabsorpsiyonu da içerir. Memantin renal eliminasyon hızı alkali idrar koşullarında 7-9 faktör azaltılabilir (*Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*). İdrar alkalizasyonu, diyeteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyeteye geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması sonucu oluşabilir.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

### Hastalardaki karakteristik özellikler:

#### Böbrek yetmezliği:

Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) doz ayarlaması gerekmez. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-49 ml/dak) günlük doz 10 mg olmalıdır. Tedavinin en az 7 günü boyunca iyi tolere edilirse, standart titrasyon programı uygulanmak koşuluyla, günlük doz, 20 mg düzeyine artırılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) için günlük doz 10 mg olmalıdır.

#### Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A ve Child-Pugh B) doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır.

#### Pediyatrik popülasyon:

Memantin çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenilirlik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

#### Geriatrik popülasyon:

Yapılan klinik çalışmalara göre, 65 yaş üstü hastalara önerilen doz, yukarıda anlatıldığı biçimde, günde 20 mg'dir (günde 1 kez 2 tablet veya günde 2 kez 1 tablet).

### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki:

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

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda yapılan kısa dönem çalışmalarında, memantin benzeri diğer NMDA-antagonistleri, sadece çok yüksek düzeyde serum konsantrasyonlarına neden olan dozlardan sonra, nöronal vakuolizasyon ve nekroz (Olney lezyonları) oluşturmuştur. Ataksi ve diğer prelinik işaretler, vakuolizasyon ve nekroza önce görülmektedir. Kemirgen ve kemirgen olmayan deney hayvanlarında uzun süreli yapılan çalışmalarda bu etkiler görülmediğinden, bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında kemirgenlerde ve köpeklerde, oküler değişiklikler gözlemlenmiştir fakat bu durum maymunlarda görülmemiştir. Memantin ile yapılan klinik çalışmalarda, özgül oftalmoskopik incelemeler, herhangi bir oküler değişikliği ortaya koymamıştır.

Lizozomlarda memantin birikimine ilişkin pulmoner makrofajlardaki fosfolipidoz, kemirgenlerde gözlemlenmiştir. Bu etki, katyonik amfifilik özellikteki diğer ilaçlarla da görülmektedir. Bu birikme ile akciğerlerde görülen vakuolizasyon arasında bir ilişki olması olasıdır. Etki, kemirgenlerde, sadece yüksek dozlarda görülmektedir. Bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.

Memantin ile yapılan standart deneyler sonucu, genotoksisite gözlenmemiştir. Fareler ve sıçanlarda, ömür boyu yapılan çalışmalarda, hiçbir karsinojenite bulgusuna rastlanmamıştır. Memantin, maternal toksik dozlarda dahi, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş ve üretkenliğe ilişkin hiçbir advers etki saptanmamıştır.

Sıçanlarda, insanlara uygulanan düzeydeki dozlara eşdeğer veya biraz yüksek oranlarda yapılan uygulamalarda, fetal büyümenin azaldığı görülmüştür.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (SD)  
Krospovidon (XL 10)  
Mikrokristalin selüloz  
Tutti Frutti aroması  
Sükraloz  
Talk  
Sodyum stearil fumarat

### 6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay.

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25<sup>0</sup>C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda Al/Al blister 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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Tripharma İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No.4  
34467  
Maslak / Sarıyer/ İSTANBUL  
Tel: 0212 366 84 00  
Faks: 0212 276 20 20

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

238/18

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2011  
Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**