

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RANESEVA 800 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 800 mg sevelamer hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bkz. bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Hemen hemen beyaz, renkli ve oval şekilli tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RANESEVA, hemodiyaliz veya periton diyaliz alan yetişkin hastalarda hiperfosfataminin kontrolünde endikedir. RANESEVA, kalsiyum destekleyici supplementleri, 1,25 dihidroksi Vitamin D3 veya analoglarından bir tanesini içeren multipl tedavi yaklaşımı kapsamında renal kemik hastalığının gelişimini kontrol etmek için kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu:

Fosfat bağlayıcı almayan hastalar için, serum fosfat seviyeleri baz alınarak önerilen RANESEVA başlangıç dozu günlük 2,4 g veya 4,8 g'dır. RANESEVA günde 3 kez yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Fosfat bağlayıcıları almayan hastalarda serum fosfat seviyeleri	RANESEVA başlangıç dozu
1,76-2,42 mmol/l (5,5 – 7,5 mg/dl)	Günde 3 kez, 1'er film kaplı tablet
> 2,42 mmol/l(> 7,5 mg/dl)	Günde 3 kez, 2'şer film kaplı tablet

Daha önce fosfat bağlayıcı alan hastalarda optimum günlük dozu sağlamak için, serum fosfor seviyeleri ölçülerek gram bazında eşdeğer RANESEVA dozu verilmelidir.

Titrasyon ve idame tedavisi:

Serum fosfor düzeyleri yakından takip edilmelidir ve RANESEVA dozu, serum fosfor düzeyi 1,76 mmol/l (5,5 mg/dl) veya daha düşük değere ulaşacak şekilde ayarlanmalıdır.

Serum fosfat seviyesi, stabil serum fosfat düzeylerine ulaşılan kadar her iki ile üç haftada bir ve daha sonra da düzenli olarak kontrol edilmelidir. Doz, gerekli olduğunda iki haftalık aralıklarda öğün başına 1 tablet artırılabilir veya azaltılabilir. Titrasyon kılavuzu aşağıdaki tabloda verilmektedir:

Doz titrasyon kılavuzu:

Serum fosfor seviyesi	RANESEVA dozu
> 5,5 mg/dL (1,76 mmol/l)	2 Hafta arayla her öğünde 1 tablet artırılır.
3,5 – 5,5 mg/dL (1,13 – 1,76 mmol/l)	Mevcut dozla devam edilir.
< 3,5 mg/dL (1,13 mmol/l)	Her öğünde 1 tablet azaltılır.

Doz aralığı her öğünde 1 ile 5 adet 800 mg film kaplı tablet arasında değişebilir.

Serum fosfor seviyesinin 5 mg/dL veya daha düşük bir seviyeye düşürülmesi için tasarlanan bir Faz 3 çalışmada günlük ortalama doz her öğünde 3 adet RANESEVA 800 mg film kaplı tablettir. Çalışılan günlük maksimum doz 13 gramdır.

Bir yıllık klinik çalışmanın kronik fazında kullanılan ortalama gerçek günlük doz 7 gram sevelamerdir.

Uygulama şekli:

Hastalar RANESEVA'yı yemekler ile almalı ve reçetelenmiş olan diyet listesine bağlı kalmalıdır. Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

RANESEVA'nın karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Bu ilacın güvenliliği ve etkinliği prediyaliz hastalarında belirlenmemiştir. Bu hastalarda RANESEVA kullanılması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

RANESEVA'nın güvenliliği ve etkinliği 18 yaş altındaki hastalarda belirlenmemiştir. 18 yaşın altındaki çocuklarda RANESEVA kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

RANESEVA'nın geriyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Hipofosfatami veya bağırsak obstrüksiyonlarında

- Etkin madde sevelamer hidroklorüre veya formülasyonda yer alan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RANESEVA'nın güvenliliği ve etkinliği aşağıdaki hastalarda çalışılmamıştır

- yutma bozukluğu
- aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı
- ciddi veya tedavi edilmemiş gastroparesizi, divertiküloz, gastrik içerik retansiyonu ve anormal veya düzensiz bağırsak hareketleri dahil gastrointestinal motilite bozukluğu,
- majör gastrointestinal cerrahi işlem hikayesi

Dolayısıyla bu bozuklukları olan hastalarda RANESEVA kullanıldığı zaman dikkatli olunmalıdır.

Bağırsak tıkanması ve ileus/subileus

Çok nadir vakalarda, RANESEVA ile tedavi sırasında bağırsak tıkanması ve ileus/subileus olduğu gözlenmiştir. Konstipasyon bu duruma öncülük eden belirti olabilir. Konstipasyon gözlenen hastalar RANESEVA ile tedavi edilirken dikkatle izlenmelidir. Ciddi konstipasyon veya diğer ciddi gastrointestinal semptomlar gelişen hastalarda RANESEVA tedavisi tekrar değerlendirilmelidir.

Yağda çözünen vitaminler

Diyet alımına ve son dönem renal yetmezliğin gidişine bağlı olarak diyaliz hastaları düşük Vitamin A,D,E ve K seviyeleri geliştirebilir. RANESEVA'nın, yiyeceklerde bulunan yağda çözünen vitaminleri bağladığı göz ardı edilemez. Bu nedenle, bu vitaminleri almayan hastalarda, Vitamin A, D ve E seviyelerini izlemek ve tromboplastin zamanını ölçerek doğrudan Vitamin K'nın durumunu değerlendirmek düşünülmelidir ve eğer gerekiyorsa vitaminlerle destekleme yapılmalıdır. Klinik çalışmada A, D, E ve K vitaminleri ölçülmediğinden, periton diyalizi alan hastalarda bu vitaminlerin ve folik asitin ayrıca izlenmesi önerilmektedir.

Folat eksikliği

Uzun dönem RANESEVA tedavisi sırasında folat eksikliğinin mümkün olmadığını söylemek için henüz yeterli veri yoktur.

Hipokalsemi/hiperkalsemi:

Renal yetmezliği olan hastalarda hipokalsemi veya hiperkalsemi gelişebilir. RANESEVA kalsiyum içermez. Serum kalsiyum düzeyleri diyaliz hastalarının normal takiplerinde yapıldığı gibi izlenmelidir. Hipokalsemi durumunda elemental kalsiyum takviye olarak verilmelidir.

Metabolik asidoz

Kronik renal yetmezliği olan hastalar gelişen metabolik asidoza yatkındır. Sevelamer ile

tedavi edilen hastalardaki daha düşük bikarbonat seviyelerinin kalsiyum bazlı bağlayıcılar kullanan hastalar ile karşılaştırıldığı birçok klinik çalışmada diğer fosfor bağlayıcılarından sevelamere geçişte asidozun daha da kötüleştiği bildirilmiştir. Dolayısıyla serum bikarbonat seviyelerinin yakından takip edilmesi önerilmektedir.

Peritonit

Diyaliz alan hastalar, kullanılan diyaliz modalitesine spesifik olarak bazı enfeksiyon risklerine karşı açıktır. Peritonit, periton diyalizi (PD) alan hastalarda bilinen bir komplikasyondur ve RANESEVA ile yapılan çalışmalarda birçok peritonit vakası bildirilmiştir. Dolayısıyla, PD alan hastalar, peritonit ile ilişkili herhangi bir belirti veya semptomun acil teşhisi ve tedavisi ile birlikte uygun aseptik tekniğin kullanıldığının garanti altına alınması için yakından takip edilmelidir.

Yutma ve tıkanma zorlukları

RANESEVA tablet ile ilgili yaygın olmayan sıklıkta yutma zorlukları raporlanmıştır. Bu vakaların birçoğu yutma bozuklukları veya özofagus anormallikleri gibi komorbid rahatsızlıkları olan hastaları içermektedir. Bu sebeple yutmada güçlük çeken hastalarda RANESEVA dikkatli kullanılmalıdır.

Hipotiroidizm

Sevelamer hidroklorür ve levotiroksini birlikte kullanan hipotiroidizm hastalarında yakın takip önerilir (Bkz. Bölüm 4.5)

Uzun süreli kronik tedavi

Sevelamerin bir yıldan fazla kronik kullanımına ait veri henüz bulunmadığından, Sevelamerin uzun süreli kronik tedavi esnasındaki potansiyel emilimi ve birikimi tamamıyla dışlanamaz. (Bkz. Bölüm 5.2)

Hiperparatriodizm

RANESEVA hiperparatriodizmin kontrolünde tek başına endike değildir. Sekonder hiperparatriodizimli hastalarda RANESEVA, multipl tedavi yaklaşımı düşüncesi ile kalsiyum takviyeleri içerebilen, 1,25 dihidroksi Vitamin D₃ veya analoglarından bir tanesini ile intakt paratiroid hormon (iPTH) seviyesini düşürmek amacıyla kullanılmalıdır.

Serum klorürü

Klorür, bağırsak lumeninde fosfor için değiştirildiğinden serum düzeyleri RANESEVA tedavisi boyunca artabilir. Her ne kadar, klinik çalışmalarda klinik olarak önemli bir serum klorür yükselmesi gözlenmese de, serum klorür seviyesi diyaliz hastalarının rutin takiplerde yapıldığı gibi izlenmelidir. Bir gram RANESEVA yaklaşık olarak 180 mg(5,1 mEq) klorür içermektedir.

İnflamatuvar gastrointestinal hastalıklar

Sevelamer kristallerinin varlığı ile ilişkili olarak, gastrointestinal kanalın farklı

bölümlerinde ciddi inflamatuvar bozukluk vakaları hemoraji, perforasyon, ülserasyon, nekroz, kolit ve kolon/caecal kitle gibi ciddi komplikasyonları içeren) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İnflamatuvar bozukluklar sevelamer kesildikten sonra çözülebilir. Ciddi gastrointestinal semptomlar gelişen hastalarda sevelamer hidroklorür tedavisi yeniden değerlendirilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diyaliz

Diyaliz hastalarında etkileşim çalışmaları diyaliz hastalarında yürütülmemiştir.

Siprofloksasin

Sağlıklı gönüllülerde RANESEVA ile yapılan bir tek doz çalışmasında, eşzamanlı olarak kullanılan siproflaksasinin biyoyararlanımı %50 oranında düşmüştür. Dolayısıyla RANESEVA, siproflaksasin ile eşzamanlı kullanılmamalıdır.

Antiaritmik ilaçlar ve anti epileptik ilaçlar

Aritmi kontrolü için antiaritmik ilaçlar alanlar ile nöbetlerin kontrolü için anti epileptik ilaçlar kullanan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu ilaçlarla birlikte RANESEVA'nın kullanılması halinde dikkatli olunmalıdır.

Levotiroksin

Pazarlama sonrası deneyim sırasında, RANESEVA ve levotiroksinin birlikte kullanımında çok nadir olarak TSH değerlerinde artış bildirilmiştir. Dolayısıyla her iki ilacı kullanan hastalarda TSH seviyelerinin yakından takip edilmesi önerilmektedir.

Transplantasyon hastalarında siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimus

Transplantasyon hastalarında sevelamer hidroklorürün siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimusun birlikte kullanımını ile, herhangi bir klinik komplikasyon (graft reddi gibi) olmaksızın siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimus seviyelerinde düşüş bildirilmiştir. Etkileşim olasılığı göz ardı edilmemelidir ve mikofenolat mofetil, siklosporin ve takrolimus ile kombine kullanımda ve bırakılması sonrasında bu ilaçların kan konsantrasyonlarının yakından takip edilmesi düşünülmelidir.

Digoksin, varfarin, enalapril veya metoprolol

Sağlıklı gönüllülerde yapılan etkileşim çalışmalarında, RANESEVA'nın digoksin, varfarin, enalapril veya metoprololün biyoyararlanımı üzerine etkisi görülmemiştir.

Proton pompası inhibitörleri

Pazarlama sonrası deneyim sırasında sevelamer hidroklorür ile birlikte proton pompası inhibitörü kullanan hastalarda çok nadir olarak fosfat değerlerinde artış bildirilmiştir.

Biyoyararlanım

RANESEVA absorbe edilmediğinden diğer ilaçların biyoyararlanımlarını etkileyebilir.

Herhangi bir ilaç uygulanacağı zaman, biyoyararlanımındaki düşüşün klinik olarak güvenilirlik ve etkililik üzerinde belirgin bir etkisinin olması söz konusuysa, bu ilaç RANESEVA kullanmadan en az bir saat önce ya da kullandıktan 3 saat sonra alınmalıdır veya doktor kan düzeylerini izlemeyi göz önünde bulundurmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RANESEVA'nın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

RANESEVA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. RANESEVA gerekli olmadıkça (sadece açıkça gereksinim duyulduğu durumlarda, yarar/risk oranı dikkate alınmak suretiyle) gerektiği durumlar haricinde gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Sevelamerin yüksek dozda farelere uygulandığı hayvan çalışmalarında bazı üreme toksisite gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Sevelamerin ayrıca folik asit de dahil olmak üzere bazı vitaminlerin emilimini azalttığı gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.3). RANESEVA hamilelerde sadece eğer çok açık ihtiyaç varsa ve anne ve fetüsün her ikisi için de dikkatli bir risk/yarar analizi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sevelamerin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Emzirme veya RANESEVA tedavisinden birine devam etmeye karar verilirken çocuğun emzirmeden ve annenin RANESEVA'dan sağlayacağı yarar göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

RANESEVA ile üreme yeteneği ve fertilite üzerine insanlarda yapılan klinik çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, bağıl vücut yüzey alanına göre insanlara eşdeğer dozda, yani 13 g/gün olan klinik çalışma dozunun 2 katı dozunda sevelamere maruziyetin erkek ve dişi sıçanlarda fertilitiyi bozmadığını göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sevelamerin araç ve makine kullanım yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tedavi süresi 54 haftaya varan 244 hemodiyaliz hastası ve tedavi süresi 12 hafta olan 97 periton diyalizi hastasını kapsayan paralel tasarımı çalışmalarda, muhtemelen ve tahminen RANESEVA ile ilişkili olarak gözlenen en sık görülen (hastaların $\geq 5\%$ 'i) istenmeyen etkiler sistem organ sınıflandırmasına göre gastrointestinal hastalıklardır. Bu çalışmalarda (299 hasta), kontrolsüz klinik çalışmalarda (384 hasta), ve pazarlama sonrası spontan raporlamalar sonucu RANESEVA ile ilişkili veriler görülme sıklıklarına göre listelenmiştir. Bildirilme sıklıkları şu şekildedir: 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) şeklinde sınıflandırılmıştır.

MedDRA Sistem Organ Sınıfları	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Hipersensitivite*	
Metabolizma ve Beslenme hastalıkları			Asidoz, Serum klorür değerinde yükselme		
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, kusma	Diyare, dispepsi, flatulans, üst karın ağrısı, konstipasyon			Karın ağrısı, bağırsak tıkanması, ileus/subileus, divertikülit, bağırsak perforasyonu ¹ , gastrointestinal hemoraji* ¹ , bağırsak ülseri* ¹ , gastrointestinal nekroz* ¹ , kolit* ¹ , bağırsak kütlesi* ¹
Deri ve deri altı doku hastalıkları					Kaşınıtı, döküntü
Araştırmalar					Bağırsakta kristal birikintisi* ¹

*pazarlama sonrası deneyim

¹ Bkz. Bölüm 4.4'teki inflamatuvar gastrointestinal hastalıklar uyarısı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yara/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.tick.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

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

RANESEVA, normal sağlıklı gönüllülere herhangi bir istenmeyen etki görülmeksizin sekiz gün süresince 14 gram/ gün (17 adet RANESEVA 800 mg film kaplı tablete ekivalan) dozunda verilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Hiperkalemi ve hiperfosfatemi tedavisinde kullanılan ilaçlar

ATC Kod: V03A E02

RANESEVA etkin madde olarak metal ve kalsiyum içermeyen, absorbe edilmeyen ve bir fosfor bağlayıcı poli (allilamin hidroklorür) polimeri olan sevelamer içermektedir. Sevelamer polimer iskeletten bir karbon ile ayrılan multipl aminler içerir. Bu aminler bağırsakta kısmen protone olur ve iyon ve hidrojen bağlanması yoluyla fosfor molekülleri ile reaksiyona girer. Bu şekilde, besin yolundaki fosfor bağlanması ile sevelamer serumdaki fosfor konsantrasyonunu düşürür.

Klinik çalışmalarda sevelamerin hemodiyaliz veya periton diyalizi alan hastalarda serum fosforun düşürülmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Sevelamer, sadece kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcıları kullanan hastalarla karşılaştırıldığında, büyük bir ihtimalle ürünün kendisinin kalsiyum içermemesi nedeni ile hiperkalsemik episodların sıklığını düşürür. Fosfor ve kalsiyum üzerindeki etkilerinin bir yıllık takip ile çalışma süresince korunduğu kanıtlanmıştır.

Sevelamer'in *in-vitro* ve *in-vivo* deneysel hayvan modellerinde safra asitlerini bağladığı gösterilmiştir. Kan kolesterolünün düşürülmesi için iyon değişim resinleri ile safra asitlerinin bağlanması iyi oluşturulmuş bir metottür. Klinik çalışmalarda ortalama toplam ve LDL kolesterol % 15-31 oranında düşmüştür. Bu etki 2 haftadan sonra gözlenmiştir ve uzun süreli tedavide de korunmuştur. Trigliseridler, HDL kolesterol ve albumin değişmemiştir.

Hemodiyaliz hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, sevelamer tek başına serum intakt paratiroid hormonu (iPTH) üzerinde devamlı ve klinik olarak anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Bununla birlikte periton diyaliz hastalarını içeren 12 haftalık çalışmada kalsiyum asetat alan hastalar ile karşılaştırıldığında benzer iPTH düşüşü görülmüştür. Sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda RANESEVA, kalsiyum destekleyici supplementleri, 1,25 dihidroksi Vitamin D₃ veya analoglarından bir tanesini içermesi nedeni ile multipl tedavi yaklaşımı düşüncesi ile intakt paratiroid hormon (iPTH) seviyesini

düşürmek için kullanılmalıdır.

Bir yıllık bir klinik çalışma boyunca, kalsiyum karbonata kıyasla RANESEVA'nın kemik döngüsü veya mineralizasyon üzerinde herhangi bir yan etkisi olmamıştır.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Emilim:

RANESEVA sağlıklı gönüllülerde yapılan tek doz farmakokinetik çalışmaya göre gastrointestinal kanaldan emilmemektedir. Farmakokinetik çalışmalar renal yetersizliği olan hastalarda yapılmamıştır (Bkz Bölüm 4.4.).

Dağılım:

Sevelamerin dağılımına ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Sevelamerin biyotransformasyonuna ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Sevelamerin eliminasyonuna ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan prelinik çalışmalarda, RANESEVA'nın insandaki maksimum dozunun 10 katının yağda eriyen D, E ve K (koagülasyon faktörü) vitaminleri ile folik asitin emilimini azalttığı gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, insandaki dozunun 15-30 katı uygulandığında serum bakır değerinde yükselme gözlenmiştir. Bu çalışma köpekler veya klinik deneylerle doğrulanmamıştır.

Mevcut durumda, resmi kanserojenite verisi mevcut değildir. Ancak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar RANESEVA'nın genotoksik potansiyelinin olmadığını göstermektedir. İlave olarak bu tıbbi ürün gastrointestinal kanaldan emilmemektedir.

Üreme çalışmalarında, test edilen dozlarda (tavşanlarda 1 g/kg/gün ve sıçanlarda 4,5 g/kg/gün) RANESEVA kaynaklı embriyoletalite, foetotoksisite veya teratojenisite gözlenmemiştir. İnsan için maksimum RANESEVA dozu olan 200 mg/kg'ın 8-20 kat fazlasının verildiği dişi sıçanların fetuslarının farklı bölgelerinde iskelet osifikasyonunda kayıplar gözlenmiştir. Bu yüksek dozda oluşan etkiler D vitamini ve/veya Vitamin K eksikliğine bağlı olabilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Stearik asit

Kolloidal anhidr silika

Hidroksipropilmetil selüloz

Talk

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Blister ambalajda 90 ve 180 Tablet olarak hazırlanmıştır.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

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

Helba İlaç İç ve Dış San. Tic. A. Ş.

Çamlık Mahallesi Pamuk Sk. A Blok Apt.

No:12-16/17 Ümraniye /İstanbul/Türkiye

Tel: (0 216) 365 41 47

Faks: (0 216) 365 41 48

e-mail: helba@helba.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2018/352

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 08.08.2018

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ