

KISA ÜRÜN BİLGİSİ (KÜB)

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NORMATİN %0,5 Göz Damlası

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 ml çözelti içeriği;

Etkin madde:

1 ml göz damlası 5 mg timolol'a eşdeğer 6,83 mg timolol maleat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Benzalkonyum klorür (koruyucu).....0,10 mg/ml
Disodyum fosfat dodekahidrat.....8,00 mg/ml
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat....2,00 mg/ml
Sodyum klorür.....5,85 mg/ml
Disodyum edetat.....0,20 mg/ml
Sodyum hidroksit.....y.m.

Diğer yardımcı maddeler için bakınız bölüm 6.1.

3. FARMASOTİK FORM

Göz damlası

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Yüksek göz içi basıncı (oküler hipertansiyon)
- Glokom (kronik açık açılı glokomu)
- Merceğin çıkarılması sonrası glokom (Afaki glokom)
- Başka tedaviler yeterli olmadığında konjenital glokomda.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günde iki kez 1'er damla uygulanır.

NORMATİN uzun süreli kullanımlar için uygundur.

Uygulama şekli:

Göze uygulanır.

Göz damlaları genel olarak damlalık ucunun göz veya ciltle temas etmeyeceği biçimde kullanılmalıdır.

Göz içi basıncının ayarlanmasında başlangıçtaki basınç azalmasının % 50 seviyelere kadar ulaşabileceğine ve daha sonra etkide kayıp meydana gelebileceğine dikkat edilmelidir (Taşifilaksi). 3-12 ay sonra basınç azalması sabitlenir. Bu sebeple NORMATİN uygulamasını müteakip ilk günlerde düzenli basınç kontrolü çok önemlidir. β -reseptör blokörlerinin oral olarak verilmesi durumunda basınç düşmesinin meydana gelmesi beklenmelidir, bu sebeple NORMATİN'in lokal olarak uygulanmasının zorunlu olup olmadığı incelenmelidir.

Sistemik olarak β - reseptör blokörlerinin verilmesi zaten söz konusuysa, topik olarak verilen ilaçların ilave etkisi genelde daha düşük olmaktadır. Aşırı pigmentli irisleri olan hastalarda basınç düşmesi daha az olabilir veya gecikebilir.

Uygulama sonrası yaklaşık 1 dakika boyunca gözyaşı kanalına basınç uygulanması olası sistemik yan etkileri azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Yeni doğanlar ve bebekler:

Bazı vakalarda yeni doğanlarda, muhtemelen bu hastalardaki immatürite nedeniyle apne rapor edilmiştir. Merkezi sinir sistemi üzerine olası etkileri nedeniyle, premature ve yeni doğanlarda kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bazı vakalarda timolol göz damlası kullanımının, yeni doğanlarda ve bebeklerde yetişkinlere kıyasla daha yüksek timolol-plazma seviyelerine neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle bebekler timolol tedavisi için tam olarak seçilmeli ve özellikle tedavi başlangıcı sonrası sistemik beta blokajın semptomlarının izlenmesi için dikkatli bir şekilde kontrol altında tutulmalıdırlar.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bronşial hiperreaktivite
- Var olan veya geçmişte var olmuş olan bronşial astım
- Ağır kronik obstrüktif pulmoner hastalığı
- Sinüs bradikardisi
- İkinci ve üçüncü dereceli atrio-ventriküler blok
- Overt kalp yetmezliği
- Kardiyojenik şok
- İlacın etkin maddesi veya diğer herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık
- Ciddi alerjik rinit
- Kornea ile ilgisi olan beslenme hastalıkları

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu tıbbi ürün benzalkonium klorür içerir. Benzalkonium klorür gözlerde tahriş meydana getirebilir. Yumuşak lenslerle temastan kaçınılmalıdır. Benzalkonium klorür yumuşak lenslerde renk değişimi meydana getirebilir. Lensler uygulama öncesi çıkartılmalı ve uygulamadan en az 15 dakika sonra takılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Ancak kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

NORMATİN doping kontrollerinde pozitif sonuç meydana getirebilir.

Beta-adrenerjik blokörlerin sistemik olarak uygulanmasıyla ortaya çıkan aynı advers reaksiyonlar, topikal uygulamada da görülebilir. Örneğin, timolol maleatın sistemik veya oftalmik uygulamasını takiben, astımlı hastalarda bronkospazmdan dolayı ölüm dahil ciddi solunum reaksiyonları ve kardiyak reaksiyonlar ve seyrek olarak kardiyak yetmezlikle alakalı ölüm rapor edilmiştir.

Kalp atımının korunması ve yeniden düzenlenmesinde zorluk rapor edilmiştir.

Beta-adrenerjik blokör ajanlar hipertiroidizmin birkaç klinik bulgusunu (örn; taşikardi) maskeleyebilirler. Tirotoksikozisten şüphelenilen hastalar, tiroid akını hızlandırabilecek betaadrenajik blokör ajanlarının beklenmeyen yoksunluğundan kaçınmak için dikkatlice değerlendirilmelidirler.

Topikal oftalmik ürünlerin çoklu doz kaplarının kullanımına bağlı bakteriyel keratit raporları mevcuttur. Bu kaplar kullanan hastalarca istemeden kontamine edilir, çoğu durumda, eş zamanlı bir kornea hastalığına veya oküler epitelyum yüzeyde bir bozulma görülmüştür.

Kas zayıflığı: Beta-adrenerjik blokajda birkaç miyastenik semptomla (diplopi, ptoz ve jeneralize olmuş zayıflık) uyumlu kas zayıflığı rapor edilmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eş zamanlı olarak kullanılan adrenalin içerikli göz damlaları midriazise neden olabilir.

Timolol'un farmakolojik etkisi olan intraoküler basıncın azaltılması, adrenalin ve pilokarpin içeren göz damlalarıyla birlikte daha da artar.

Beta blokörlerin aynı anda sistemik kullanımı, karşılıklı olarak her bir ilacın farmakolojik aktivitesinde bir artışa neden olacaktır. Timolol'un intraoküler basıncı azaltması ile birlikte kardiyovasküler sistem üzerine beta-blokör aktivitesi de artmış olacaktır.

Timolol'un oral kalsiyum antagonistleri, katekolamin salınımını sağlayan ilaçlar ya da beta blokörlerle aynı anda kullanımı, hipotansiyon ve bradikardi riskini potansiyelize edebilir. Kardiyak fonksiyon yetmezliği olan hastalarda kalsiyum antagonistleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Katekolamin salınımını sağlayan ilaçlarla birlikte kullanımı vertigo, senkop ve postural hipotansiyona neden olabilir.

Dijitaller ve kalsiyum antagonistleri ile beta adrenerjik blokör ajanların birlikte kullanımıyla atriventriküler ileti zamanını uzatıcı aditif etkiler olabilir.

Oral beta adrenerjik blokör ajanlar, klonidin yoksunluğunun eşlik edebildiği rebound hipertansiyonu şiddetlendirebilir. Oftalmik timolol maleat ile rebound hipertansiyonun şiddetlenmesinin raporları bulunmamaktadır.

Berberinde kalp yetmezliği bulunan hastalarda oral veya intravenöz kalsiyum antagonistleri ve lokal beta-reseptör bloke edici ajanların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır, çünkü A-V ileti defektleri, sol taraf kalp yetmezliği ve hipotansiyon görülebilir.

İki topikal beta adrenerjik blokör ajanın birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Benzalkonyum klorit gözde iritasyonlara neden olabilir. Yumuşak kontakt lenslerle temastan kaçınılmalıdır. Benzalkonyum klorit yumuşak kontakt lenslerde renk değişimine neden olabilir. Kontakt lensler uygulama öncesi çıkartılmalı ve uygulama sonrası en az 15 dakika takılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C; D(ikinci ve üçüncü trimesterler için)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

NORMATİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Hamilelerde NORMATİN ile yapılmış iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Bununla birlikte beklenen yarar olası risklere karşı kesin olarak dengelenmelidir.

Annelere doğumdan kısa bir süre önce NORMATİN uygulandığında, yeni doğanda bradikardi, hipoglisemi ve solunum depresyonu görülebilir. Yeni doğanlarda diğer betablokörlerle, beta blokajı raporları mevcuttur. Bu nedenle, yeni doğanlar doğum sonrası birkaç gün için dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Oküler uygulama sonrası timolol anne sütüne geçer ve anne plazmasından daha yüksek konsantrasyonlarda birikebilir. Her ne kadar, anne sütüne geçen etkin madde miktarı, yeni doğan için bir risk oluşturmasa da, çocuk beta blokajın semptomları için, dikkatlice gözlenmiş olmalıdır.

Üreme Yeteneği/Fertilite

NORMATİN'in üreme yeteneği ve fertilite üzerine bir etkisi tespit edilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NORMATİN uygun şekilde uygulandıktan sonra bile, bulanık görmeye ve reaksiyon yeteneğinde azalmaya neden olabilir. Bu nedenle güvenlik tedbirleri alınmadan çalışma veya araç-makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Bu durum özellikle alkol ile birlikte alındığında geçerlidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şu şekildedir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000 - < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); Çok seyrek ($< 1/10.000$); Bilinmiyor. (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Göz hastalıkları

Konjunktivit, blefarit, keratit, görme bozukluğu, diplopi, pitoz, gözde kuruluk hissi gibi göz irritasyonları.

Kornea hassasiyetinin kısa süreli atenüasyonu gibi fistülasyon ameliyatları sonrası koroid ayrılması da olasıdır.

Tedavi başlangıcında birkaç gün sonra kaybolan baş ağrısı olasıdır. NORMATİN göz damlasında bulunan bileşenlere karşı alerjik reaksiyon gelişebilir.

Aynı etkin maddeli fakat farklı bir kompozisyon ve üretim prosesine sahip ürünlerde çok seyrek reversible uveit (uveitis anterior) vakaları rapor edilmiştir.

Sistemik yan etkiler

Göz damlaları ile tedavide, timololün vücut tarafından rezorbe edilmesi ve kan akışına ulaşması nedeniyle sistemik yan etkiler olasıdır. Bu yan etkiler seyrek ve çok seyrek görülür.

Kardiyak hastalıkları

Bradikardi, aritmi, hipotansiyon, senkop, atrioventriküler blok, serebrovasküler yara, serebral iskemi, kalp yetmezliği, kardiyak arrest, palpasyonlar, hipertansiyon, pulmoner ödem, ödem, klodikasyon, Raynaud fenomeni ve soğuk el ve ayak.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bronkospazmalar (özellikle bronko-spastik hastalığı olan hastalarda), solunum yetmezliği, dispne, nazal konjesyon, öksürük

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Lokal ya da genel ekzantemler, ürtiker ve alopesi gibi aşırı duyarlılıklar.

Endokrin hastalıkları

İnsüline bağımlı hastalarda hipoglikemi belirtilerinin maskelenmesi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Anoreksi

Gastrointestinal hastalıkları

Diyare

Sinir sistemi hastalıkları

Davranış değişiklikleri, konfüzyon, halusinasyonlar, anksiyete, sinirlilik, desoriyantasyon

Özel duyular

Sistoid maküler ödem, diplopi, psödopelvofemoral

Diğer yan etkiler

Kulak çınlaması (tinnitus), Myasthenia gravis semptomlarında şiddetlenme, parestezi, impotans, kan değerlerinde değişme, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, baş dönmesi, depresyon.

Tavsiye:

NORMATİN ile tedavi hipoglikemi belirtileri maskelenebilir.

İlacın bırakılması sonrası etki birkaç gün devam edebilir. Eğer NORMATİN uzun süre kullanıldıktan sonra bırakılırsa, basınç düşürücü etkisi en fazla 2-4 hafta daha devam edebilir. Beta reseptör blokör ajanlar her iki göz veya sadece bir göz tedavi edilse bile intraoküler basıncı düşürür. Gece basınç artışı meydana gelen hastalarda NORMATİN kullanımı uygun değildir.

Tavsiye:

Her glokom tedavisinde olduğu gibi göz iç basıncı ve kornea kontrol edilmelidir

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

İntoksikasyon semptomları

Yüksek doz, ciddi hipotansiyon, kardiyak yetmezlik, kardiyogenik şok, kardiyak arreste kadar varabilen bradikardiye neden olabilir. İlaveten, solunum zorluğu, bronşiyal spazmlar, kusma, konfüzyon ve genel kramplar da görülebilir.

İntoksikasyon tedavisi

Genel önlemlere ek olarak, yaşamsal fonksiyonlar kontrol edilmeli ve eğer gerekli ise yoğun bakım koşulları altında düzeltilmelidir. Antidot olarak uygun olan ilaçlar:

- Atropin: İntravenöz bolus enjeksiyon olarak, 0.5-2.0 mg.
- Glukagon: Başlangıçta intravenöz olarak 1-10 mg, daha sonrasında, infüzyon olarak saatte 2.0-2.5 mg.
- Etkinlik ve vücut ağırlığına bağlı olarak, beta-sempatomimetik ilaçlar: Dobutamin, izoprenalin, oksiprenalin ya da epinefrin (adrenalin).

Tedaviye dirençli bradikardide, kalp pili tedavisi endike olabilir.

Bronkospazm durumunda beta-2-sempatomimetik ilaçlar (aerosol olarak ya da aktivite yetersizliği durumlarında enjeksiyon olarak) veya aminofilin intravenöz olarak verilebilir.

Konvülziyon durumunda, diazepam'ın yavaş intravenöz uygulanması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Topikal oftalmik/Antiglokom ilaçları/Beta blokör ajanlar

ATC-kodu: S01ED01

Timolol sempatomimetiklere özgü etkileri veya lokal anestetik özellikleri olmayan (membran-stabilize edici) non-selektif bir beta-reseptör blokörüdür. Timolol β -2 reseptörleri gibi, çoğunlukla kalp kasında lokalize edilmiş β -1 reseptörlerini de bloke eder.

Katekolaminlerin kalp üzerine stimüle edici etkisi, timolol ile azalmaktadır. Bunun sonucunda, A-V kavşağında nöral iletim yavaşlamakta ve sistolik atım hacmi düşürülmektedir. Beta reseptörlerin bronşlarda ve bronşiyollerde blokajı, parasempatik üstünlük nedeniyle solunum direncinde bir artışa neden olabilir.

Göz üzerine etki

Timolol hem artmış hem de normal göz içi basıncını düşürür.

Timololün göz içi basıncını düşürmeye yönelik etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Florometrik bir çalışma ve tonografik araştırmalar, etkisinin aköz hümor üretiminde bir azalmaya dayandığını ileri sürer. Bazı çalışmalar aköz hümorun daha iyi bir akışının olabileceğinin göstermiştir.

Farmakolojik etki genel olarak hızlıdır, göze lokal uygulamadan 20 dakika sonra başlar. İntraoküler basıncın maksimal düşüşüne 1 ila 2 saat sonra ulaşılır ve intraoküler basınçta anlamlı bir düşüş, timolol göz damlasının etkisi altında 24 saate kadar devam eder.

Göz içi basıncını düşüren diğer ajanlarda olduğu gibi, timololün uzun süre kullanımı bazı hastalarda taşıflaksiye yol açar. Bununla birlikte uzun süreli bir klinik çalışmada, 164 hasta Timolol ile, 3 yılın üzerinde tedavi görmüş ve tedavi sonrası, intraoküler basınçları, en düşük düzeylerinde stabil kalmıştır.

Miyotiklere zıt olarak, timolol intraoküler basıncı, akomodasyona veya pupil büyüklüğüne etki etmeksizin azaltır. Bu özelliikle, kataraktlı hastalar için bir avantajdır. Eğer, hastanın terapötik rejimi miyotiklerden timolole değiştirilirse, refraksiyonun düzeltilmesi, miyotik aktivitenin hafiflemesinden sonra gerekli olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Aköz hümor seviyeleri

Tavşanlarda, bir damla 0.1 timolol verildikten 60 dakika sonra maksimum 461ng/100 mg aköz hümor seviyeleri tespit edilmiştir. Erkeklerde aköz hümor seviyeleri 2 damla %0.5 timolol verilmesi sonrasındaki 1. ve 2. saatlerde 150 ng/100 mg olmuştur. 7 saat sonra seviye 10 ng/100 mg'a düşmüştür.

Oküler doku seviyeleri

¹⁴C işaretli Timololün % 0.25'lik solüsyonundan 1 damla, tavşan gözüne uygulandı. Maksimum radyoaktivite, çeşitli oküler dokularda, 15-60 dakika sonra tayin edildi. Kornea, niktidan membran, iris ve silier body'de radyoaktivite, dokunun her 100 mg'ında, 1 ile 10 mg timolol arasında ölçüldü.

Sistemik resorpsiyon

Araştırmalar timololün göze lokal olarak uygulanması sonrasında sistemik olarak absorbe olduğunu göstermiştir. Klinik bir çalışmada, esas olarak metabolitleri ile birlikte böbreklerden atılan timolole, sağlıklı denekler ve bütün hastalarda idrarda rastlanmıştır.

Plazma konsantrasyonları

İki hafta boyunca sürekli olarak veya bir sefer tavsiye edilen klinik dozlarda lokal uygulanan timololün plazma konsantrasyonları çoğunlukla saptanmamıştır (< 2 ng/ml). Günde 2 kez 2 damla verilen dozdan sonra ölçülen maksimal plazma konsantrasyonları 9.6 ng/mg'dır. Maksimum plazma konsantrasyonuna uygulamadan 30-90 saat sonra ulaşılmıştır.

Bazı vakalarda, yeni doğan ve küçük çocuklarda timolol içeren göz damlalarının kullanımı, yetişkinlerden daha yüksek bir plazma konsantrasyonuna neden olabilir. Günde iki kez bir damlalık bir dozajda, % 0.25 Timolol içeren göz damlasıyla tedavi görmüş, üç haftalık bir bebekte, Timolol-plazma konsantrasyonu 34 ng/ml bulundu.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Bakınız 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kronik toksisite

Tavşanlarda 1 yıl, köpeklerde 1 ila 2 yıl boyunca yapılan çalışmalarda, topikal kullanılan timolol maleatın yan etkilere neden olmadığı bildirilmiştir. Köpeklerde ve sıçanlarda, timolol maleatın yüksek dozlarda uzun dönem oral kullanımı bile, bradikardi ve özellikle kalp, böbrek ve karaciğer olmak üzere çeşitli organların ağırlığındaki artış hariç yan etkilere sonuçlanmamıştır.

Mutajenik ve kanserojenik özellikler

Mutajenite üzerine detaylı veriler bulunmamaktadır; su ana kadar olan tüm çalışmalar negatiftir.

Tümör meydana getirme potansiyeli

Timolol maleatın çok yüksek dozlarda (insanlar için önerilen 1 mg/kg/gün'lük maksimal tavsiye edilen dozun 300 kat yüksek), 2 yıl boyunca oral olarak verildiği sıçanlarda adrenal bezlerin feokromasitomasının oranında, istatistiksel olarak anlamlı bir ($p<0.05$) artış görüldü. Sıçanlarda insanlar için önerilen maksimal dozun 25 ila 100 kez fazlasının kullanımıyla da, bu tip değişiklikler oluşmadı.

Farelerdeki bir çalışmada, timolol, yaşam süreleri boyunca oral olarak 500 mg/kg/gün dozunda verildiğinde, benign uterus polipler (dişi farelerde), malignant ve benign karaciğer tümör oranlarında, istatistiksel olarak anlamlı bir ($p<0.05$) artış görüldü. Buna karşılık 5 ya da 50 mg/kg/gün dozlarında, artışlar ortaya çıkmadı.

Çok yüksek dozlarda timolol maleat (500 mg/kg/gün) alan farelerde de, meme adenokarsinom oranları arttı. 5 ya da 50 mg/kg/gün dozlarında değil de, 500 mg/kg/gün dozlarında alanlarda bu, bir artışın gözlemlendiği serum-prolaktin konsantrasyonu ile ilişkili olabilir. Rodentlerde, meme adenokarsinom oranlarındaki bu artış, serum prolaktin konsantrasyonlarının artıracığı bilinen diğer bazı maddelerin kullanımı sonrasında da görülür. Yetişkin kadınlarda, insanlar için önerilen maksimum oral doz olan 60 mg timolol maleatın oral sindirimi, serum-prolaktin düzeyini klinik ve anlamlı olarak artırmadı.

500 mg/kg/gün dozunu alan dişi fareler, neoplazmalarda, istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiler.

Reproduksiyon toksitite

Sıçanlar üzerindeki çalışmalar göstermiştir ki, erkek ve dişi sıçanların fertilitesi, insanlar için önerilen maksimum dozun, 150 kez daha fazlası olan timolol dozlarına kadar advers olarak etkilenmemektedir. Fare ve tavşanlardaki, timolol maleatın oral olarak sindirilmesiyle, teratojeniteyi değerlendiren deneyler, 50 mg/kg/gün dozlarına kadar, fetal malformasyon kanıtı göstermemişlerdir. Ossifikasyon bazen gecikmiş ama, bu postnatal gelişim üzerine görülebilir bir etki göstermemiştir. Farelerde 1000 mg/kg/gün (insanlar için önerilen maksimum dozun 1000 kat fazlası) dozajları, maternal toksisite ve fetal rezorbsiyon oranlarındaki artışla sonuçlanmıştır. 100 mg/kg/gün dozunu alan tavşanlarda, benzer bir artmış rezorbsiyon oranı göstermişler ama, maternal toksisite işareti gözlenmemiştir.

6. FARMASOTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum fosfat dodekahidrat
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat
Sodyum klorür
Disodyum edetat
Benzalkonyum klorür
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Benzalkonyum klorür yumuşak lenslere etki etmektedir. Madde yumuşak lenslerde salınmakta ve korneaya hasar verebilmektedir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Açıldıktan sonra 4 hafta içerisinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
İlaç son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, emniyet halkalı beyaz HDPE vidalı kapak ile kapatılmış beyaz LDPE damlalıklı 5 ml nominal kapasitesi olan beyaz opak LDPE şişede, 1 adet.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Genel kural olarak, göz damlaları kullanırken damlalık ucunun göz veya ciltle temas etmesinden kaçınılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.
Evren Mah. Cami Yolu Cad. No:50, P.K.:34212,
Güneşli, Bağcılar, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014 / 364

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 08.05.2014

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ün YENİLEME TARİHİ