

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVİSET 0.5 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml oral çözelti için:

Levosetirizin dihidroklorür 0.5 mg

Yardımcı maddeler:

Metil parahidroksibenzoat 1.35 mg

Propil parahidroksibenzoat 0.15 mg

Maltitol sıvı 400.00 mg

Gliserol (%85) 200.00 mg

Sakarin sodyum 0.35 mg

Sodyum asetat trihidrat 5.08 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti.

Berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEVİSET, 2 yaşın üzerindeki hastalarda, alerjik rinit (intermittan/persistan veya mevsimsel/perennial) ve kronik idiyomatik ürtiker ile ilişkili semptomların giderilmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

2 – 6 yaş arası çocuklarda

Önerilen günlük doz 2.5 mg (5 ml), 2 kez 1.25 mg (2.5 ml) olarak alınmalıdır.

2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması sebebiyle, bu popülasyonda kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4.).

6 – 12 yaş arası çocuklarda

Önerilen günlük doz 5 mg'dır (10 ml çözelti).

12 yaş ve üzeri ergenler ile yetişkinlerde

Önerilen günlük doz 5 mg'dır (10 ml çözelti).

Yaşlılarda

Önerilen günlük doz 5 mg'dır (10 ml çözelti).

Orta-ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2., Böbrek yetmezliği).

İntermitan alerjik rinit (haftada 4 günden az ya da 4 haftadan kısa süren belirtiler) hastalığa ve öyküye göre tedavi edilir; belirtiler geçtiğinde tedavi kesilebilir ve belirtiler tekrar görüldüğünde tedaviye yeniden başlanabilir. Persistan alerjik rinit durumunda (haftada 4 günden fazla ve 4 haftadan uzun süren belirtiler), hastanın alerjenlere maruz kaldığı dönem boyunca tedavinin sürdürülmesi önerilir.

Uygulama şekli:

Kutuda bir dozlama oral şırıngası bulunmaktadır. Oral çözeltinin uygun hacmi oral şırınga ile ölçülmeli, kaşığa veya bir bardak su içine dökülmelidir. Oral çözelti seyreltikten hemen sonra ağızdan alınmalıdır; yemeklerle birlikte veya yemeklerden bağımsız olarak alınabilir. Her kullanımdan sonra, oral şırınga ve piston ayrılarak su ile yıkanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

- Doz aralıkları kişinin böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir. Aşağıdaki tablo kullanılır ve tabloda belirtildiği şekilde doz ayarlaması yapılır. Bu doz tablosunu kullanmak için, hastanın kreatinin klerensi (CL_{cr}) ml/dak olarak hesaplanmalıdır. CL_{cr} ml/dak değeri, serum kreatinin (mg/dl) değeri aşağıdaki formüle koyularak hesaplanır:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{yaş}(\text{yıl})] \times \text{ağırlık}(\text{kg})}{72 \times \text{serum kreatinin}(\text{mg/dl})} \quad (\text{x } 0.85 \text{ kadınlar için})$$

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Doz Ayarlanması:

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak)	Doz ve Doz sıklığı
Normal	≥ 80	Günde bir kez 5 mg
Hafif	50 - 79	Günde bir kez 5 mg
Orta	30 - 49	İki günde bir kez 5 mg
Ağır	< 30	Üç günde bir kez 5 mg
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda	< 10	Kontrendike

- Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda doz, hastanın renal klerensi ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak bireysel olarak ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan çocuklar için spesifik veri bulunmamaktadır.
- Sadece karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2., Böbrek yetmezliği).

Pediyatrik popülasyon:

LEVİSET'in 2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması sebebiyle, bu popülasyonda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli, Böbrek/Karaciğer yetmezliği

4.3. Kontrendikasyonlar

LEVİSET, herhangi bir piperazin türevi veya yardımcı maddelerden metil parahidroksibenzoat, propil parahidroksibenzoat veya herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 10 ml/dak'nın altında) olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Alkol ile birlikte alındığında dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Metil parahidroksibenzoat ve propil parahidroksibenzoat mevcudiyeti alerjik reaksiyonlara

(muhtemelen gecikmiş) sebep olabilir.

LEVİSET maltitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı problemi olan hastalar kullanmamalıdır.

LEVİSET gliserol içerir. Gliserol dozunun eşik değerinin altında olması nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Bu tıbbi ürün her 10 ml çözeltide 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması sebebiyle, bu popülasyonda kullanılması önerilmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Levosetirizin ile yapılmış etkileşim çalışması yoktur (CYP3A4 indükleyiciler ile yapılan bir çalışma da yoktur). Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizin ile yapılan çalışmalarda, klinikte anlamlı advers etkileşimlerin (psödoefedrin, simetidin, ketokonazol, eritromisin, azitromisin, glipizid ve diazepam ile) olmadığı gösterilmiştir. Teofilin (günde bir kez 400 mg) ile yapılan çok dozlu bir çalışmada setirizin klerensinde küçük bir azalma (% 16) gözlenmiş; ancak setirizin ile birlikte uygulandığında teofilinin dağılımı değişmemiştir.

Levosetirizin gıdalar ile birlikte alındığında emilim hızında azalma olmasına karşın emilim miktarı değişmemektedir.

Rasemat setirizinin alkolün etkisini artırmadığı gösterilmiş olsa da, hassas hastalarda, alkol veya diğer santral sinir sistemi depresanlarının setirizin veya levosetirizin ile birlikte eşzamanlı kullanımının, santral sinir sistemi üzerine etkisi olabilir.

Ritonavir (günde iki kez 600 mg) ve setirizin (günde 10 mg) ile yapılan bir çoklu doz çalışmasında, setirizine maruziyet yaklaşık % 40 artmış, setirizin ile birlikte uygulandığında ritonavirin dağılımı hafifçe azalmıştır (- % 11).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar LEVİSET ile tedavi edilebilir. LEVİSET'in oral kontraseptiflerle eş zamanlı kullanımının kontrasepsiyon etkinliğini azaltması beklenmez.

Gebelik dönemi

Levosetirizin için gebelikte kullanım ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebelik, embriyonal/föetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim

üzerinde doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki bildirilmemiştir.
Ancak, gebe kadınlarda yeterince çalışma yapılmamıştır.
Gebe kadınlara reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Setirizin insan sütüne geçmektedir.
Emziren kadınların kullanması önerilmez.

Üreme yeteneği / Fertilité

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, levosetirizinin fertilitéye bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, levosetirizinin, önerilen dozlarda kullanıldığında, zihinsel dikkati, reaksiyonları veya araç kullanma yeteneğini olumsuz etkilediğine dair herhangi bir bulgu ortaya çıkmamıştır.

Ancak, LEVİSET kullanan bazı hastalarda somnolans, yorgunluk ve asteni görülebilir. Bu nedenle, araç kullanması gereken, potansiyel olarak tehlikeli aktivitelerde bulunan veya makine kullanmak zorunda olan hastalar, ilaca verdikleri yanıtı dikkate almalı, dikkatli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

12-71 yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan terapötik çalışmalarda, levosetirizin 5 mg grubundaki hastaların % 15.1'inde, plasebo grubundaki hastaların %11.3'ünde en az bir advers ilaç reaksiyonu görülmüştür.

Terapötik çalışmalarda, advers olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakanların oranı, levosetirizin 5 mg ile % 1.0 (9/935); plasebo ile % 1.8 (14/771) idi.

Levosetirizin ile yapılan klinik çalışmalarda 935 gönüllü, tavsiye edilen 5 mg'lık günlük dozu almıştır. Levosetirizin 5 mg ya da plasebo alan hastalarda elde edilen bu verilerde, % 1 ya da daha fazla oranda (yaygın: $\geq 1/100$ ila $< 1/10$) aşağıdaki advers ilaç reaksiyon insidansları bildirilmiştir:

Bu reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre verilmektedir:

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).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik

Yaygın olmayan: Asteni

Somnolans, yorgunluk ve asteni gibi sedatif advers ilaç reaksiyonlarının tamamı, levosetirizin 5 mg'da (% 8.1) plaseboya göre (% 3.1) daha siktir.

Metil parahidroksibenzoat ve propil parahidroksibenzoat alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebep olabilir.

Klinik çalışmalarda bildirilen ve yukarıda listelenen advers reaksiyonlara ilaveten, ilacın pazara sunulmasını takiben aşağıda listelenen advers etki vakaları çok seyrek bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Agresyon, ajitasyon, halüsinasyon, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Konvülsiyon

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Palpitasyonlar, taşikardi

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Dispne

Gastro-intestinal bozukluklar

Çok seyrek: Bulantı

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, sabit ilaç erüpsiyonu, kaşıntı, döküntü, ürtiker

Kas- iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Kas ağrısı (miyalji)

Tetkikler

Çok seyrek: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımının belirtileri yetişkinlerde uyuşukluk; çocuklarda ise önce ajitasyon ve huzursuzluk, ardından da uyuşukluk olabilir.

Tedavi:

LEVİSET'in bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

Doz aşımı söz konusuysa, semptomatik veya destekleyici tedavi önerilir. İlaç alındıktan sonra kısa bir süre geçmişse, mide lavajı düşünülmelidir. LEVİSET, hemodiyaliz ile etkili bir şekilde atılamaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik antihistaminik, piperazin türevi

ATC kodu: R06A E09

Etki mekanizması

LEVİSET, setirizinin (R) enantiyomeri, güçlü ve selektif bir periferik H₁-reseptör antagonistidir.

Bağlanma çalışmaları, levosetirizinin insan H₁-reseptörlerine yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir (K_i = 3.2 nmol/l). Levosetirizinin afinitesi, setirizininin (K_i = 6.3 nmol/l) iki katıdır. Levosetirizin, 115 ± 38 dakikalık bir yarılanma ömrü ile H₁-reseptörlerinden ayrılır. Tek uygulama sonrasında, levosetirizinin reseptör tutma oranı 4 saatte % 90, 24 saatte % 57'dir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakodinamik çalışmalar, yarı dozda levosetirizinin, hem deride hem de burunda setirizin ile eşdeğer aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Farmakodinamik etkiler

Levosetirizinin farmakodinamik aktivitesi randomize, kontrollü çalışmalarda incelenmiştir:

Levosetirizin 5 mg, desloratadin 5 mg ve plasebonun, histamin ile indüklenen kabarıklık ve kızarıklıklar üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, plasebo ve desloratadin ile karşılaştırıldığında levosetirizin tedavisi kabarıklık ve kızarıklık oluşumunu, ilk 12 saatte en yüksek olup 24 saat süren etki ile, anlamlı derecede ($p<0.001$) azaltmıştır.

Alerjene maruziyet testi odası modelinde yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, polen ile indüklenen belirtilerin kontrolünde, levosetirizin 5 mg'ın etki başlangıcı, ilaç alımından 1 saat sonra gözlenmiştir.

In vitro çalışmalarda ("Boyden Chamber" ve hücre tabaka teknikleri), levosetirizinin eotaksin ile indüklenen, cilt ve akciğer hücreleri arasından, eozinofil transendotelial migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. *In vivo* (skin chamber tekniği ile), 14 yetişkin hastada yapılan farmakodinamik deneysel bir çalışmada, polen ile indüklenen reaksiyonunun ilk 6 saatinde, plaseboya kıyasla, levosetirizin 5 mg'ın 3 ana inhibitör etkisi saptanmıştır: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1 (VCAM-1) salımının inhibisyonu, vasküler permeabilitenin modülasyonu ve eozinofil toplanmasında azalma.

Mevsimsel alerjik rinit, pereniyal alerjik rinit ya da persistan alerjik rinitli yetişkin hastalar ile yapılan çok sayıda çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, levosetirizinin etkililiği ve güvenliliği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, levosetirizinin, alerjik rinitin, nazal obstrüksiyon dahil, tüm belirtilerini önemli derecede iyileştirdiği gösterilmiştir.

Persistan alerjik rinitli (belirtilerin haftada 4 gün ve en az 4 ardışık hafta sürmesi) ve ev tozu akarlarına ve çim polenine karşı duyarlı olan 551 yetişkin hastada (levosetirizin kullanan 276 hasta dahil) yapılan 6 aylık klinik çalışmada, 5 mg levosetirizinin, tüm çalışma süresi boyunca taşifilaksi gelişmeden, alerjik rinit toplam semptom skorunu azaltmakta plaseboya göre klinik ve istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Tüm çalışma boyunca, levosetirizinin hastaların yaşam kalitesini anlamlı şekilde iyileştirdiği görülmüştür.

Levosetirizin tabletlerin pediatrik güvenlilik ve etkililiği, sırasıyla, mevsimsel ve pereniyal alerjik rinit şikayeti olan 6-12 yaş arası hastaların katıldığı iki plasebo kontrollü klinik çalışmada araştırılmıştır. Her iki çalışmada da levosetirizin, belirtileri anlamlı ölçüde

düzeltilmiş ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmıştır.

Kronik idiyopatik ürtikerli, 166 hastayı içeren, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, 6 hafta boyunca günde bir kez 85 hastaya plasebo, 81 hastaya ise levosetirizin 5 mg verilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, levosetirizin tedavisi, ilk haftada ve tüm tedavi dönemi boyunca kaşıntı şiddetini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Dermatoloji Yaşam Kalite indeksi ile değerlendirildiğinde, levosetirizin, plasebo ile karşılaştırıldığında hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde daha fazla iyileşme sağlamıştır.

Histamin ile indüklenen deri reaksiyonlarına etkisi, plazma konsantrasyonlarına bağımlı değildir.

EKG'lerde levosetirizinin QT aralığı üzerine etkisi görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Levosetirizinin farmakokinetiği, denekler arası değişkenliği düşük, doz ve zamandan bağımsız olarak doğrusaldır. Farmakokinetik profili, tek enantiyomer veya setirizin olarak verildiğinde aynıdır. Emilim ve atılım sürecinde hiç bir kiral inversiyon olmaz.

Emilim:

Levosetirizin, oral yolla alındığında hızla ve büyük oranda emilmektedir. Yetişkinlerde, plazma doruk konsantrasyonlarına dozdan 0.9 saat sonra ulaşılmaktadır. Kararlı duruma iki gün sonra ulaşılır. Tek ve tekrarlanan günde bir kez 5 mg'lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları, sırasıyla 270 ng/ml ve 308 ng/ml'dir. Emilim miktarı dozdan bağımsızdır ve gıdalar ile birlikte alındığında değişmez fakat doruk konsantrasyonu azalır ve gecikir.

Dağılım:

Levosetirizinin insanlarda doku dağılımına ve kan-beyin-engelini aşmasına dair bilgi bulunmamaktadır. Sıçan ve köpeklerde, en yüksek doku konsantrasyonu karaciğer ve böbreklerde, en düşük olanı ise santral sinir sistemi kompartımanında saptanmıştır.

İnsanlarda, levosetirizin plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır. Levosetirizinin dağılım hacmi 0.4 l/kg olduğundan, dağılımı sınırlıdır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda levosetirizin biyotransformasyon oranı dozun % 14'ünden azdır ve bu nedenle

genetik polimorfizmden veya enzim inhibitörlerinin eş zamanlı alımından kaynaklanan farkların ihmal edilebilir olması beklenmektedir. Metabolik yollar, aromatik oksidasyonu, N- ve O- dealkilasyonu ve taurin konjugasyonunu kapsar. Dealkilasyon yollarında birincil olarak CYP 3A4 ile düzenlenirken; aromatik oksidasyon, çoklu ve/veya tanımlanmamış CYP izoformlarını içerir. Levosetirizin 5 mg oral doz ile ulaşılan doruk konsantrasyonların üstünde bile 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 CYP izoenzimlerinin aktiviteleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Düşük metabolizması ve metabolik inhibisyon potansiyelinin olmamasından dolayı, levosetirizin diğer maddelerle, diğer maddelerin de levosetirizin ile etkileşimi beklenmez.

Eliminasyon:

Yetişkinlerdeki plazma yarılanma ömrü 7.9 ± 1.9 saattir. Küçük çocuklarda yarılanma ömrü daha kısadır. Yetişkinlerde ortalama görünür toplam vücut klerensi 0.63 ml/dk/kg'dır. LEVİSET ve metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu idrardır, dozun ortalama % 85.4'ü, idrarla vücuttan atılırlar. Dozun sadece % 12.9'u dışkı yoluyla atılmaktadır. LEVİSET hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyonla vücuttan atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

LEVİSET, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Irk:

İlacın emilim ve biyotransformasyon özelliklerine bakılarak hastanın etnik orijininin LEVİSET'in farmakokinetik parametreleri üzerine bir etkisinin olmayacağı beklenir.

Cinsiyet:

LEVİSET doruk plazma konsantrasyonları ve total emilimi erkeklere kıyasla kadınlarda yaklaşık % 20 ve % 15 daha yüksektir. Genellikle, yarılanma ömrü kadınlarda (7.1 saat), erkeklere (8.6 saat) göre kısmen daha kısa olma eğilimindedir. Bununla birlikte, vücut ağırlığına göre ayarlanmış klerensler kadınlarda (0.67 ml/dak/kg) erkeklerdekine (0.59 ml/dak/kg) benzerdir. Bu farklar klinik olarak anlamlı değildir ve bu nedenle benzer günlük dozlar ve dozlama aralıkları kadına ve erkeğe uygulanabilir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

LEVİSET'in vücuttan görünen temizlenmesi ile kreatinin klerensi arasında bir korelasyon vardır. Bu yüzden, levosetirizin alım aralıklarının, orta ve ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klerensine göre ayarlanması önerilir. Anurik son evre böbrek hastası olan gönüllülerde, toplam vücut klerensi, normal gönüllülerle karşılaştırıldığında

yaklaşık % 80 azalmaktadır. Standart 4 saatlik bir hemodiyaliz sırasında atılan LEVİSET miktarı < % 10'dur.

Pediyatrik hastalarda:

LEVİSET'in 2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması sebebiyle, bu popülasyonda kullanılması önerilmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi verilerde, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi, genotoksisite veya karsinojenisite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için herhangi bir özel tehlike ortaya çıkmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Maltitol sıvı (E965)

Gliserol (%85)

Metil parahidroksibenzoat (E218)

Propil parahidroksibenzoat (E216)

Sakarin sodyum

Sodyum asetat trihidrat

Tutti frutti aroması

Saf su

Asetik asit glasiyal (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

İlk açıldıktan sonra 3 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

Açıldıktan sonra 25°C'de saklanmalı ve 3 ay içinde tüketilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

ocuk emniyetli beyaz polipropilen kapak ile kapatılmış, 10 ml derecelendirilmif oral şiringalı bal rengi cam şişe (Tip III, 200 ml)

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

Kullanılmamış rnler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Biofarma İlaç San. ve Tic. A.ř.

Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No: 156

Sancaktepe / İSTANBUL

Telefon : (0216) 398 10 63 - 4 hat

Faks : (0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI

251/50

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ