KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RESOLOR 1 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablet 1 mg prukalopride karşılık gelen prukolprid süksinat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 150 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde "PRU 1" baskılı beyaz ila hafif grimsi beyaz arası, yuvarlak bikonveks tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RESOLOR, laksatiflerin yeterli etki sağlamakta başarısız olduğu kadınlarda kronik kabızlığın semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Kadınlar: günde bir defa 2 mg.

Erkekler: RESOLOR'un erkeklerde kullanımına yönelik güvenilirliği ve etkililiği kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmemiştir, bu nedenle daha fazla veri elde edilmeden RESOLOR'un erkeklerde kullanılması önerilmemektedir.

Prukalopridin spesifik etki modu (itici hareketin uyarılması) nedeniyle, günlük 2 mg'lık dozun aşılmasının etkililiği artırması beklenmemektedir. Günde bir defa prukaloprid alımı, 4 haftalık tedavi sonrasında etkili olmazsa, hasta yeniden muayene edilmeli ve tedaviye devam edilmesinin faydası yeniden değerlendirilmelidir.

Prukalopridin etkililiği, 3 aya kadar çift körlü, plasebo kontrollü çalışmalarda belirlenmiştir. Uzun süreli tedavi durumunda düzenli aralıklarla fayda yeniden değerlendirilmelidir.

Uygulama yöntemi

RESOLOR film kaplı tablet oral kullanım içindir ve günün herhangi bir zamanında tok veya aç karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için doz (GFR < 30 ml/dk./1,73 m^2) günde bir defa 1 mg'dır (bkz. bölüm 4.3 ve 5.2). Hafif ila orta düzey böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda tedaviye günde 1 mg ile başlanır. Eğer etkililiğin artırılması gerekiyor ise ve hasta 1 mg'ı iyi tolere etmişse doz 2 mg'a çıkarılabilir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2). Hafif ila orta düzey karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarına gerek yoktur.

Pediatrik popülasyon:

RESOLOR, daha fazla veri elde edilene kadar 18 yaşından küçük çocuklara ve adolesanlara önerilmemektedir. Şu anda mevcut veriler bölüm 5.2'de açıklanmaktadır.

Geriyatrik popülasyon (>65 yaş):

Günde bir defa bir adet 1 mg tablet ile başlanır (bkz. bölüm 5.2); gerekirse doz günde bir defa 2 mg'a çıkarılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık,
- Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği,
- Bağırsak duvarının yapısal veya işlevsel bozukluğu nedeniyle intestinal perforasyon veya obstrüksiyon, obstrüktif ileus, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi bağırsak kanalındaki şiddetli inflamatuvar durumlar ve toksik megakolon/megarektum.

4.4. Kullanıma yönelik özel uyarılar ve önlemler

Böbrek yoluyla atılma, prukalopridin ana eliminasyon yoludur (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda 1 mg'lık doz önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2).

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda veriler sınırlı olduğundan bu hastalarda RESOLOR reçete edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Şiddetli ve klinik olarak stabil olmayan eşzamanlı hastalığı (örn. kardiyovasküler veya akciğer hastalığı, nörolojik veya psikiyatrik bozukluklar, kanser veya AIDS ve diğer endokrin bozukluklar) olan hastalar araştırılmamıştır. Bu koşullara sahip hastalara RESOLOR reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. RESOLOR, özellikle aritmi veya iskemik kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Şiddetli ishal vakalarında, oral kontraseptiflerin etkililiği azalabilir, olası bir oral kontrasepsiyon başarısızlığını önlemek için ilave bir kontraseptif yönteminin kullanılması önerilmektedir (oral kontraseptif reçete etme bilgilerine bakın).

Erkekler: RESOLOR'un erkeklerde kullanımına yönelik güvenilirliği ve etkililiği kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmemiştir, bu nedenle daha fazla veri elde edilmeden RESOLOR'un erkeklerde kullanılması önerilmemektedir.

Tabletler laktoz monohidrat içerir. Nadir görülen kalıtımsal hastalıklar arasında bulunan galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz eksikliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyonu olan kişiler bu ilacı kullanmamalıdırlar.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Prukaloprid farmakolojik etkileşim potansiyeli düşük bir ilaçtır. Yaygın olarak idrar ile değişmeden atılır (dozun yaklaşık %60'ı) ve *in vitro* metabolizması çok yavaştır. 8 farklı metaboliti bilinmesine rağmen; bunların en çoğu olan yan zincir oksidatif O-demetilasyon ürünü karboksilik asit, dozun %4'ten daha azını temsil eder.

İnsan karaciğer mikrozomlarında yürütülen *in vitro* çalışmalarda, prukaloprid ilgili terapötik konsantrasyonlarda spesifik CYP450 aktivitesini inhibe etmemiştir.

Prukaloprid, P-glikoprotein (P-gp) için zayıf bir substrat olsa da, klinik olarak önemli konsantrasyonlarda bir P-gp inhibitörü değildir.

Prukalopridin diğer ilaçlar üzerindeki farmakokinetik etkileri
Prukalopridle eşzamanlı tedavi sırasında eritromisinin plazma konsantrasyonlarında %30'luk bir artış bulunmuştur. Bu etkileşimin mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Prukalopridin, varfarin, digoksin, alkol, paroksetin veya oral kontraseptiflerin farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik olarak önemli hiçbir etkisi yoktur.

Diğer ilaçların prukalopridin farmakokinetiği üzerindeki etkileri
CYP3A4 ve P-gp'nin güçlü bir inhibitörü olan Ketokonazol (200 mg b.i.d.), prukalopridin eğri altında kalan alanını (AUC) yaklaşık %40 artırmıştır. Bu etki klinik olarak önemli olmak için çok küçüktür. Ketokonazolle gözlenene benzer büyüklükte etkileşimler verapamil, siklosporin A ve kinidin gibi diğer güçlü P-gp inhibitörleriyle de ortaya çıkabilir.

Probenesid, simetidin, eritromisin ve paroksetinin terapötik dozları prukalopridin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir.

Gıdalarla etkileşim gözlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Gebelik dönemi
Gebelik sırasında prukaloprid ile deneyim sınırlıdır. Diğer risk faktörlerinin varlığında prukaloprid ile ilişki bilinmemesine karşın klinik çalışmalar sırasında spontan düşük vakaları gözlenmiştir.

Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyo / fetüs gelişimi, doğum veya doğum sonrası gelişimle ilgili herhangi bir doğrudan ya da dolaylı zararlı etki göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebelik sırasında RESOLOR önerilmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar prukalopridle tedavi sırasında etkili bir kontraseptif kullanmalıdır.

Laktasyon dönemi
Prukaloprid anne sütüyle atılır. Ancak, RESOLOR'un terapötik dozlarında anne sütüyle beslenen yeni doğanlar/bebeklerde hiçbir etki beklenmemektedir. İnsanlara ilişkin veriler bulunmadığından, emzirme döneminde RESOLOR kullanılması önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvan çalışmaları, erkek veya kadın fertilitesi üzerine hiçbir etki olmadığını göstermektedir.

4.7. Araç veya makine kullanabilme üzerindeki etkileri
Prukalopridin araç veya makine kullanma üzerindeki etkileri hakkında hiçbir çalışma gerçekleştirilmemiştir. RESOLOR, özellikle tedavinin ilk gününde baş dönmesi ve bitkinlikle ilişkilendirilmiştir, bu da araç veya makine kullanımını etkileyebileceğinden, araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler
RESOLOR, kontrollü klinik çalışmalarda kronik kabızlık geçiren yaklaşık 2700 hastaya oral yolla verilmiştir. Bu hastalardan yaklaşık 1000 tanesi günlük önerilen 2 mg dozunda RESOLOR alırken, yaklaşık 1300 hasta günde 4 mg prukaloprid ile tedavi edilmiştir. Klinik geliştirme planındaki toplam maruz kalma 2600 hasta yılını aşmıştır. RESOLOR ile ilişkili en sık rapor edilen advers reaksiyonlar, her biri hastaların yaklaşık %20'sinde görülen baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlardır (karın ağrısı, mide bulantısı veya ishal). Advers reaksiyonlar temelde tedavinin başlangıcında görülmekte ve tedavinin devamında genellikle birkaç gün içinde kaybolmaktadır. Başka advers reaksiyonlar zaman zaman bildirilmiştir. Advers olayların çoğu hafif ila orta şiddettedir.

2 mg'lık önerilen dozda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda Çok yaygın (≥ 1/10), Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10), Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100), Seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000) ve Çok seyrek (≤ 1/10.000) durumlarına karşılık gelen sıklıklarla aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında sunulmuştur. Sıklıklar, plasebo kontrollü klinik çalışma verilerine dayanarak hesaplanmıştır.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Anoreksi
Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Baş dönmesi
Yaygın olmayan: Titreme
Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Çarpıntı
Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Mide bulantısı, ishal, karın ağrısı
Yaygın: Kusma, dispepsi, rektal kanama, flatulans, anormal bağırsak sesleri
Böbrek ve üriner bozukluklar
Yaygın: Pollakiüri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Bitkinlik
Yaygın olmayan: Ateş, kırıklık

Tedavinin ilk gününden sonra, RESOLOR tedavisi sırasında hala daha sık ancak daha az belirgin şekilde (prukaloprid ile plasebo arasındaki insidanstaki fark %1 ile 3 arasındadır) görülen mide bulantısı ve ishal hariç, en yaygın advers reaksiyonlar plasebo verildiğinde olduğu gibi RESOLOR tedavisi sırasında benzer sıklıklarla (insidans prukaloprid ile plasebo arasında %1'den az) rapor edilmiştir.

Çarpıntı plasebo hastalarının %0,7'sinde, 1 mg prukaloprid hastalarının %1,0'ında, 2 mg prukaloprid hastalarının %0,7'sinde ve 4 mg prukaloprid hastalarının %1,9'unda rapor edilmiştir. Hastaların çoğu prukaloprid kullanmaya devam etmiştir. Herhangi bir yeni semptomda olduğu gibi hastalar yeni çarpıntı başlangıcını hekimleriyle görüşmelidir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, prukaloprid ile tedavi günde bir defa 20 mg'a kadar yukarı titrasyon planında (önerilen terapötik dozun 10 katı) verildiğinde iyi tolere edilmiştir. Aşırı doz, tıbbi ürünün bilinen farmakodinamik etkilerinin aşırı artmasından kaynaklanan semptomlara yol açabilir ve bu semptomlar baş ağrısı, mide bulantısı ve ishali içermektedir.

Önerilen tedavi
RESOLOR aşırı dozu için spesifik bir tedavi yoktur.
Aşırı doz durumu oluştuğunda, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gerektiğinde destekleyici önlemler alınmalıdır. İshal veya kusma nedeniyle aşırı sıvı kaybı, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesini gerektirebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Serotonin reseptörleri üzerinde etkili ilaçlar,
ATC kodu: A03AE04

Etki mekanizması

Prukaloprid, gastrointestinal prokinetik aktivitelere sahip bir dihidrobenzofurankarboksamiddir. Prukaloprid, prokinetik etkilerini açıklayabilecek seçici, yüksek afiniteli serotonin ($5\text{-}HT_4$) reseptör agonistidir. *İn vitro*, yalnızca $5\text{-}HT_4$ reseptör afinitesini en az 150 kat aşan konsantrasyonlarda diğer reseptörlerle ilgili afinitesi saptanmıştır. Sıçanlarda *in vivo* 5 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda prukaloprid (klinik maruz kalmanın 30-70 katı ve üzeri), D2 reseptöründe antagonistik etkiden kaynaklanan hiperprolaktinemiyi indüklemiştir.

Köpeklerde prukaloprid, serotonin $5\text{-}HT_4$ reseptörünün uyarımı yoluyla kolon hareketlilik modellerini değiştirmektedir: proksimal kolon hareketliliğini uyarır, gastroduodenal hareketliliği artırır ve gecikmiş mide boşalmasını hızlandırır. Ayrıca, prukaloprid hareket eden güçlü kasılmaları indükler. Bunlar insanlarda kolon kütlesi hareketlerine eşdeğerdir ve ana itici defekasyon gücünü sağlamaktadır. Köpeklerde, gastrointestinal kanalda gözlenen bu etkiler selektif $5\text{-}HT_4$ reseptör antagonistleriyle blokaja duyarlı olup gözlenen etkilerin $5\text{-}HT_4$ reseptörlerindeki seçici etki aracılığıyla sergilendiğini göstermektedir.

Klinik deneyim

Prukalopridin etkililiği, kronik kabızlık geçiren hastalarda çok merkezli, randomize, çift körlü, 12 haftalık plasebo kontrollü üç çalışmada belirlenmiştir (prukaloprid n=1279, 1124 kadın ve 155 erkek). Bu üç çalışmanın her birinde çalışılan prukaloprid dozları günde bir defa 2 mg ve 4 mg'ı içermiştir. Birincil etkililik son noktası, 12 haftalık tedavi dönemi boyunca haftada ortalama üç veya daha dazla spontan, tam bağırsak hareketi (SCBM) olarak tanımlanan bağırsak hareketi normalizasyonuna erişen hasta yüzdesidir (%). Hedeflenen popülasyon için sonuçlar şöyledir: Önerilen 2 mg prukaloprid ile tedavi edilen (n=458) ve hafta başına ortalama $\geq$ 3 SCBM'ye erişen hasta yüzdesi % 31 (4. hafta) ve % 24,7 (12. hafta) ve plasebo alanlarda ise % 8,6 (4. hafta) ve % 9,2 (12. hafta) olmuştur. En önemli ikincil etkililik son noktası olan, haftada $\geq$ 1 SCBM'lik klinik olarak anlamlı iyileşmeye plasebo hastalarının % 21,7'sinde (4. hafta) ve % 22,6'sında (12. hafta), 2 mg prukaloprid ile tedavi edilen hastalarınsa % 51'inde (4. hafta) ve % 44,2'sinde (12. hafta) erişilmiştir. Hedeflenen popülasyon için birincil son noktada prukaloprid plaseboya göre istatistiksel olarak üstündür ($p<0,001$).

Her üç çalışmada, prukaloprid ile tedavi aynı zamanda 4. haftada ve 12. haftada belirlenen karın, dışkı ve rektal semptomlar dahil valide edilmiş ve hastalığa özgü bir semptom ölçümleri kümesinde (PAC SYM) anlamlı iyileşmelerle sonuçlanmıştır. Hem 4. hafta hem de 12. hafta değerlendirme zaman noktalarında tedavi ve bağırsak alışkanlıklarından tatmin derecesi, fiziksel ve psikososyal rahatsızlıkla endişeler ve kaygılar gibi bir dizi Yaşam Kalitesi ölçümü üzerine

anlamlı bir fayda gözlenmiştir.

Prukalopridin rebound fenomenine neden olmadığı veya bağlılığa yol açmadığı gösterilmiştir.

Terapötik (2 mg) ve supraterapötik dozlarda (10 mg) prukalopridin QT aralığı üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla kapsamlı bir QT çalışması gerçekleştirilmiş ve plasebo ve pozitif kontrolün etkileriyle karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, ortalama QT ölçümleri ve aykırı değer analizine dayanarak her iki dozda da prukaloprid ve plasebo arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu da, plasebo kontrollü iki QT çalışmasının sonuçlarını doğrulamıştır. Çift kör klinik çalışmalarda, QT ile ilgili advers olay ve ventriküler aritmi insidansı düşük olup plaseboyla benzerdir.

2,6 yıla kadar açık etiketli çalışmalardan elde edilen veriler, uzun süreli güvenilirlik ve etkililik hakkında bazı kanıtlar sunmakta, ancak 12 haftadan uzun süren tedaviler için plasebo kontrollü etkililik verileri bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Prukaloprid hızla absorbe edilmektedir; 2 mg'lık tek oral dozdan sonra 2-3 saat içinde C_{max} değerine erişilmektedir. Mutlak oral biyoyararlanım % 90'dan fazladır. Eşzamanlı gıda alımı, prukalopridin oral biyoyararlanımını etkilememektedir.

Dağılım:

Prukaloprid kapsamlı şekilde dağılmaktadır ve 567 litrelik bir kararlı hal dağılma hacmine (Vd_{ss}) sahiptir. Prukalopridin plazma proteinine bağlanması yaklaşık %30'dur.

Metabolizma:

Metabolizma, prukalopridin ana eliminasyon yolu değildir. *İn vitro*, insan karaciğeri metabolizması oldukça yavaştır ve yalnızca küçük metabolit miktarları bulunmaktadır. İnsanlarda radyoetiketli prukalopridle yapılan bir oral doz çalışmasında, sekiz metabolit küçük miktarlarda idrarda ve dışkıda geri kazanılmıştır. Ana metabolit (R107504, O-demetilasyonuyla ve elde edilen alkol fonksiyonunun karboksilik aside oksidasyonuyla oluşmuştur) dozun %4'ten azına karşılık gelmiştir. Değişmeyen etkin madde plazmada toplam radyoaktivitenin yaklaşık %85'ini oluşturmuştur ve yalnızca R107504 küçük bir plazma metabolitidir.

Eliminasyon:

Etkin maddenin büyük bir kısmı değişmeden atılmaktadır (uygulanan dozun yaklaşık %60'ı idrarda ve en az %6'sı dışkıda). Değişmeyen prukalopridin böbrekten atılması, pasif filtrasyon ve aktif salgılamayı içermektedir. Prukalopridin ortalama plazma klerensi 317 ml/dk'dır. Terminal yarı ömrü yaklaşık bir gündür. Kararlı hale üç ila dört gün içinde erişilmektedir. Günde tek doz 2 mg prukaloprid tedavide kararlı hal plazma konsantrasyonları vadi-tepe değerleri sırasıyla 2,5 ve

pik 7 ng/mL arasında değişmektedir. Günde bir defa dozlamadan sonra birikim oranı 1,9 ila 2,3 arasında değişmiştir. Prukalopridin farmakokinetik özellikleri, terapötik doz aralığında ve üstün dozla orantılıdır (20 mg'a kadar test edilmiştir). Günde bir defa prukaloprid, uzun süreli tedavi sırasında zamandan bağımsız kinetik özellikler sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Popülasyon farmakokinetik özellikleri

Bir popülasyon farmakokinetik analizi, belirgin toplam prukaloprid klerensinin, kreatinin klerensiyle ilişkili olduğunu ancak yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet veya ırkın etkili olmadığını göstermiştir.

Yaşlılar

Günde bir defa 1 mg dozunun ardından, yaşlı hastalarda prukalopridin pik plazma konsantrasyonları ve AUC değeri, genç yetişkinlere kıyasla %26 ve %28 daha yüksektir. Bu etki, yaşlılarda azalan böbrek fonksiyonuna atfedilebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, tek bir 2 mg dozun ardından prukalopridin plazma konsantrasyonları hafif (Cl_{CR} 50-79 ml/dk.) ve orta düzey (Cl_{CR} 25-49 ml/dk.) böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sırasıyla ortalama %25 ve %51 daha yüksek olmuştur. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/dk.) olan hastalarda, plazma konsantrasyonları sağlıklı gönüllülerdeki düzeylerin 2,3 katıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Böbrek dışı eliminasyon toplam eliminasyonun yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır. Küçük bir farmakokinetik çalışmada, prukalopridin ortalama C_{maks} ve AUC değerleri orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sağlıklı olan bireylere oranla %10-20 daha fazladır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon

4 ile 12 yaşları arasındaki pediyatrik hastalarda tek bir 0,03 mg/kg dozunun ardından, prukalopridin C_{max} değeri tek bir 2 mg dozun ardından yetişkinlerdeki C_{max} değeriyle benzerdir, ancak bağlanmamış AUC değeri yetişkinlerde 2 mg'dan sonra %30-40 oranında daha düşüktür. Bağlanmamış maruz kalma, tüm yaş aralığında (4-12 yaş) benzer olmuştur. Pediyatrik hastalarda ortalama terminal yarı ömür yaklaşık 19 saattir (11,6 ile 26,8 saat aralığında) (bkz. bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik dışı veriler; güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişime karşı toksisite gibi konvansiyonel çalışmalar temelinde insanlar için özel bir tehlike sergilememektedir. Kardiyovasküler parametreler üzerinde özel öneme sahip kapsamlı bir dizi güvenilirlik farmakolojisi çalışmasına göre,

hemodinamik ve EKG türevli parametreler (QTc) anestezi altındaki köpeklerde ve benzer plazma düzeyleri göstererek hiçbir değişiklik sergilememişken IV uygulanan anestezi altındaki domuzlarda kalp hızı ve kan basıncında orta düzeyde artış ve IV bolus uygulanan bilinci yerinde köpeklerde kan basıncında artışla sonuçlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Laktoz monohidrat
Mikrokristalimsi selüloz
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Kaplama
Hipromelloz
Laktoz monohidrat
Triasetin
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol 3000

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Neme karşı korumak için orijinal blisteri içinde saklayın.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

7 tablet içeren alüminyum/alüminyum gözenekli birim doz blister. Her bir paket 14 veya 28 adet film kaplı tablet içerir.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti., Kavacık Mahallesi Ertürk Sokak Keçeli Plaza No:13 Kavacık, Beykoz-İstanbul
Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

135/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.02.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ