

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BESERİ TIBBİÜRÜNÜN ADI

GLYNOSE50 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLESİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet 50 mg akarboz içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, yuvarlak tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

- Diabetes Mellitus hastalarının tedavisinde diyetle ilave olarak kullanılır.
- Bozulmuş glukoz toleransı tespit edilen hastalarda, tip 2 diyabet başlangıcının önlenmesinde, diyet ve egzersiz ile birlikte kullanılır.

Tokluk kan şekeri değerinin (2. saat) 7.8 ve 11.1 mmol/l (140-200 mg/dl) arasında ve açlık kan şekeri değerinin 5.6 ve 7.0 mmol/l (100-125 mg/dl) arasında olması, glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama sekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve suresi:

Diabetes mellitus hastalarında diyetle birlikte ilave tedavi için önerilen alışılmış doz:  
Etkinlik ve tolere edilebilirlik kişiler arasında değişebilir olduğundan, dozaj her hastanındurumuna göre hekim tarafından ayarlanır.

Aksi belirtilmedikçe aşağıdaki dozlar önerilir:

GLYNOSE 50 mg : 3 x 1 tablet/gün

GLYNOSE 100 mg : 3 x 1/2 tablet/gün n dozuya başlanır;

GLYNOSE 50 mg : 3 x 2 tablet/gün

GLYNOSE100 mg : 3 x 1 tablet/gün dozuna kadar devam edilir.

Nadiren günlük akarboz dozunun 3x200 mg'a kadar yükseltilmesi gerekebilir. Doz 4-8 hafta sonra, hastalar tedavinin ileri aşamalarında yetersiz klinik cevap verdikleri takdirde arttırılabilir.

Diyete kesin uymalarına rağmen istenmeyen şikayetler ortaya çıkarsa doz daha fazla arttırılmamalı, gerekirse bir miktar azaltılmalıdır. Ortalama günlük doz 300 mg GLYNOSE olup, 3x2 GLYNOSE50 mg tablet'e ya da 3x1 GLYNOSE 100 mg/gün'e eşdeğerdir.

Bozulmuş glukoz toleransı tespit edilen hastalarda Tip 2 diyabetin önlenmesi için tavsiye edilen alışılmış doz:

Önerilen doz: 3x100 mg

Tedaviye 50 mg/gün ile başlanmalı ve 3 ay içinde 3x100 mg/gün'e arttırılmalıdır.

GLYNOSE 50 mg: 1x1 tablet/ gün

GLYNOSE 100 mg: 1x1/2 tablet/ gün dozuyla başlanır;

GLYNOSE 50 mg: 3x2 tablet/ gün

GLYNOSE 100 mg: 3x1 tablet/ gün dozuna kadar devam edilir.

GLYNOSE tabletlerin kullanımı için süre açısından herhangi bir kısıtlama yoktur.

#### **Uygulama şekli:**

GLYNOSE tabletler yemekten önce bir miktar sıvı ile yutulmalıdır veya yemek sırasında ilklökmler ile çiğnenmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

##### **Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):**

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

GLYNOSE'un güvenliliği ve etkinliği 18 yaş altı hastalarda saptanmamıştır. 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Akarboz ve/veya tablet içindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı hassasiyet durumundakullanılmaz.
- Sindirim ve absorpsiyon bozuklukları ile birlikte görülen kronik intestinal bozukluklardakullanılmamalıdır.
- Karaciğer sirozu.
- İnce bağırsaklarda gaz oluşumunun arttığı durumlarda kontrendikedir (Roemheld's sendromu,major fitik, bağırsak tıkanması, bağırsak ülserleri gibi).
- Ciddi böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi < 25 ml/dakika) hastalarda GLYNOSE kullanımı kontrendikedir.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bilhassa daha yüksek dozlarda izole olgu olarak karaciğer enzimlerinde asemptomatik yükselmeler görülebilir. Bu nedenle tedavinin ilk 6 - 12 ayında karaciğer enzimleri izlenmelidir.

Değerlendirilebilen olgularda GLYNOSE tedavisi kesildiğinde bu değişikliklerin geriye döndüğü görülmüştür.

GLYNOSE'un güvenliliği ve etkinliği 18 yaş altı hastalarda saptanmamıştır.

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

GLYNOSE tablet ile tedavi sırasında, kolonda karbonhidrat fermentasyonunda artışın bir sonucu olarak sukroz ve sukroz içeren yiyecekler sıklıkla abdominal rahatsızlığa veya diyareyeneden olurlar.

GLYNOSE antihiperglisemik etkiye sahiptir, fakat hipoglisemi oluşturmaz.

Eğer GLYNOSE, sülfonilüre veya metformin içeren ilaçlara ve insuline ek olarak tavsiye edilirse, kan glukoz düzeylerinin hipoglisemik aralığa kadar düşmesini önlemek için sülfonilüre, metformin veya insülin dozunun uygun şekilde azaltılması gereklidir.

İzole vakalarda hipoglisemik şok görülebilir.

Eğer akut hipoglisemi gelişirse, GLYNOSE tedavisi sırasında sukrozun, fruktoz ve glukozu dahayavas olarak parçalanacağı akılda tutulmalıdır. Bu nedenle hipogliseminin hızla düzelmesi için sukroz uygun değildir ve glukoz kullanılmalıdır.

Bazı vakalarda GLYNOSE, digoksin için doz ayarlaması gerektirecek şekilde, digoksin biyoyararlanımını etkiler.

GLYNOSE'in etkisini zayıflatabileceği için, antasitler, kolestimamin, intestinal adsorbanlar vesindirizim enzim preparatlarının GLYNOSE ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Eşzamanlı GLYNOSE ve neomisin uygulaması postprandiyal kan glukoz düzeyinde dahafazla düşüşler ile gastrointestinal yan etkilerin sıklık ve şiddetinde artışa yol açabilir.

Semptomlar şiddetli ise, GLYNOSE dozunun geçici olarak azaltılması gerekebilir.

Dimetikon/ simetikon ile etkileşimi yoktur.

GLYNOSE ile nifedipin arasındaki olası etkileşimi araştırmak için yapılan bir pilot çalışmada, plazma nifedipin profilinde herhangi bir önemli ya da yeniden oluşabilir değişim gözlenmemiştir.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

##### Genel Tavsiye:

Gebelikte kullanım kategorisi B'dir.

##### Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ve doğum kontrolüne etkisi ile ilgili özel önlemler alınmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Akarboz için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal / fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Hamilelerde kullanımına dair kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen bir bilgi olmadığından, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Radyoaktif olarak işaretlenmiş akarboz süt veren sıçanlara verildiğinde, sütte az miktardaradyoaktivite bulunmuştur. İnsanda bu konuda yeterli bulgu yoktur. Ancak sütteki ilaca bağlietkiler bebeklerde de görülebileceğinden, prensip olarak emzirme sırasında anneye verilmesi önerilmez.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Akarbozun erkek ve dişi sıçanlarda 540 mg/kg/gun dozlarında fertilite bozulması görülmemiştir.

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

GLYNOSE'un araç ve makine kullanma yeteneğini zayıflattığına dair hiçbir veri yoktur.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

GLYNOSE ile gerçekleştirilen plasebo kontrollüçalışmalara dayanan advers ilaç reaksiyonlarının (ADR'ler), CIOMS III sıklık kategorilerine (klinik çalışma veritabanındakiplasebo kontrollüçalışmalar: akarboz N = 8.595; plasebo N = 7.278; durum: 10.Şubat.2006) göre sıralaması aşağıda gösterilmiştir.

Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler en ciddi olandan en az ciddi olana doğru sunulmuştur. Sıklıklar 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 ( $< 1/10000$ ) ve bilinmiyor seklinde tanımlanmıştır.

Yalnızca pazarlama sonrası raporlar sırasında tanımlanan (statü: 31.Aralık.2005) ve bir sıklığıkestirilemediği advers reaksiyonlar "bilinmiyor" başlığı altında sıralanmıştır.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmeyen: Trombositopeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmeyen: Alerjik reaksiyon (döküntü, eritem, ekzantem, ürtiker)

### **Vasküler hastalıklar**

Seyrek: Ödem

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Gaz

Yaygın: Diyare, gastrointestinal ve abdominal ağrılar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, dispepsi

Bilinmeyen: Subileus/Ileus, Pnömotosis sistoides intestinalis

## **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış

Seyrek: Sarılık

Bilinmeyen: Hepatit

Belli reaksiyonu, bunun eşanlamlılarını ve ilgili durumları tanımlamak için MedDRA tercih edilen terimler kullanılmıştır. Advers reaksiyon terim açıklaması MedDRA versiyon 11.1'etemelendirilmiştir.

Ayrıca, karaciğer bozukluğu, böbrek fonksiyon anomalisi ve karaciğer hasarı olarak bildirilen olaylar özellikle Japonya'da izlenmiştir.

Japonya'da ölümcül sonuçları olan münferit ani gelişen hepatit vakaları bildirilmiştir. GLYNOSE ile ilişkisi belirsizdir.

Reçete edilen diyete uyulmamış ise intestinal yan etkiler yoğunlaşabilir.

Reçete edilen diyete uyulmasına rağmen rahatsız edici semptomlar gelişir ise, doktoradanışılmalı ve doz geçici veya sürekli olarak düşürülmelidir.

Tavsiye edilen 150 ila 300 mg akarboz/gün günlük dozunu alan hastalarda, nadiren klinik olarak ilgili karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik gözlenmiştir (normal aralığın üst sınırının üç kat üstünde). Anormal değerler devam eden GLYNOSE tedavisinde geçici olabilir. (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

GLYNOSE tabletler, karbonhidrat (polisakkarit, oligosakkarit veya disakkaritler) içeren yiyecek ve/veya içeceklerle birlikte aşırı dozda alındığında meteorizm, bağırsak gazları vediyareye neden olabilir.

Yiyeceklerden bağımsız olarak aşırı dozda GLYNOSE tabletlerin alınması durumunda, aşırı intestinal semptomlar beklenmez.

Doz aşımı durumunda hastaya 4-6 saat süreyle karbonhidrat (polisakkarit, oligosakkarit veya disakkaritler) içeren yiyecek veya içecekler verilmemelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Alfa glukozidaz inhibitörü

ATC kodu: A10BF01

Etki mekanizması

GLYNOSE Tabletlerin etkin maddesi olan akarboz, mikrobiyal orijinli bir psodotetrasakkarittir.

Akarboz insuline bağımlı ve insuline bağımlı olmayan diyabetin tedavisinde kullanılır.

Test edilen bütün türlerde ince bağırsaklarda aktivitesini gösterir. Akarboz, etkisini incebağırsaklarda disakkarit, oligosakkarit ve polisakkaritlerin parçalanması ile ilgili intestinal enzimleri ( $\alpha$ -glukozidaz enzimleri) inhibe ederek gösterir. Böylece doza bağılı olarak karbonhidratların sindirimi gecikir, en önemlisi glukozun açığa çıkması ve kana

karışmasıyavaşlar. Bu etkisi ile akarboz yemeklerden sonra görülen, kan şekeri artışını azaltır. İncebağırsaklardan glukoz alımının akarboz ile dengelenmesi sonucu, gerek günlük kan şekerindeki oynamalar, gerekse ortalama kan şekeri düzeyi azalır.

Akarboz glikolize hemoglobinin anormal yüksek konsantrasyonlarını düşürür.

Prospektif, randomize, plasebo-kontrollü, çift kör bir çalışmada (3-5 yıl tedavi, ortalama 3.3 yıl)bozulmuş glukoz toleransı\* (bkz. 4.1 Terapötik endikasyonlar) tespit edilen 1429 gönüllüde, tip2 diyabet gelişme riski %25 oranında azaltılmıştır. Bu hastalarda miyokard infarktüsü insidansianlamli olarak %91 oranında, kardiyovasküler olayların insidansı % 49 oranında azalmıştır.

Bu etkiler, tip 2 diyabetin tedavisinde akarboz ile yapılan 7 plasebo kontrollüçalışmanın (toplam2180 hasta, 1248 akarboz, 932 plasebo) meta-analizi ile doğrulanmıştır. Miyokard infarktüsü riski %64 oranında, kardiyovasküler olayların riski %24 oranında azalmıştır. Her iki değişiklikde istatistiksel olarak anlamlıdır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

Akarboz farmakokinetiği, sağlıklı gönüllüler üzerinde 200 mg işaretli madde oral yoldanverilerek araştırılmıştır.

#### Emilim:

Toplam radyoaktivitenin (inhibitör madde ve herhangi bir bozunma ürününün toplamı) ortalama% 35'i 96 saat içinde böbreklerden atıldığından, absorpsiyon derecesinin bu civarda olduğufarz edilmiştir.

Plazmada total radyoaktivite konsantrasyonu iki pik halinde görülmüştür. İlk pik  $1.1 \pm 0.3$  saatsonra  $52.2 \pm 15.7$  µg/L ortalama akarboz konsantrasyonuna eşdeğerdir. Bu değer inhibitormaddenin konsantrasyon verileri ( $2.1 \pm 1.6$  saat sonra  $49.5 \pm 26.9$  ug/L) ile uyumludur. İkinci pikise ortalama  $586.3 \pm 282.7$  µg/L konsantrasyona eşdeğer olup, bu değere  $20.7 \pm 5.2$  saatteulaşılmıştır. Total radyoaktivitenin tersine inhibitör maddenin maksimum plazmakonsantrasyonu 10-20 misli düşüktür. Yaklaşık 14-24 saat sonraki daha yüksek olan ikincipikin, ince bağırsakların daha derin kısımlarındaki bakteriyel yolla bozunma ürünlerininabsorpsiyonuna bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Biyoyararlanımı sadece % 1-2'dir. Akarboz bağırsakta sadece lokal olarak etki ettiği için, inhibitormaddenin bu son derece düşük sistemik yararlanımı arzu edilir bir özelliktir. Bu nedenle, bu düşü k biyoyararlanımın terapötik etkiyle hiçbir ilişkisi bulunmamaktadır.

#### Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde plazma konsantrasyonu grafiğinden hesaplanmış bağıl dağılım hacmi 0.32L/kg'dır ( i.v. dozu, 0.4 mg/ kg vücut ağırlığı).

#### Biyotransformasyon:

İnhibitör maddenin plazma eliminasyon yarı ömrü dağılım fazı için  $3.7 \pm 2.7$  saat, eliminasyonfazı için  $9.6 \pm 4.4$  saattir.

#### Eliminasyon:

İdrarda bulunan inhibitör maddenin oranı, verilen dozun;% 1.7'si olarak bulunmuştur.Aktivitenin % 51'i ise 96 saatte feçesle elimine edilmiştir.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Akarboz çok düşük miktarda emilmektedir. Bu nedenle farmakokinetiğinin doğrusallığı ile ilgilibilgi bulunmamaktadır.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### Akut toksisite

Oral veya intravenöz uygulanmış akarboz ile ilgili akut toksisite çalışmaları fare, sıçan veköpeklerde yapılmıştır. Sonuçlar özet olarak aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tür	Cins	Uygulama Yolu	LD <sub>50</sub> SIU/kg <sup>3</sup>	Güven aralığı, p < 0.05
Fare	m <sup>1</sup>	per os	>1000000	
Fare	m	i.v.	>500000	
Sıçan	m	per os	>1000000	
Sıçan	m	i.v.	478000	(421000-546000)
Sıçan	f <sup>2</sup>	i.v.	359000	(286000-423000)
Köpek	m ve f	per os	>650000	
Köpek	m ve f	i.v.	>250000	

1 Erkek

2 Dişi

3 65000 SIU (sakkaroz inhibitör unitesi) yaklaşık 1 g ürüne eşdeğerdir.

Bu sonuçlara göre tek oral dozdan sonra akarboz non-toksik olarak tanımlanabilir. 10 g/kg dozdan sonra bile LD50 değeri tayin edilememiştir. Ayrıca herhangi bir türde araştırılan dozlarda zehirlenme belirtileri görülmemiştir.

Madde i.v. uygulamadan sonra pratik açıdan non-toksik bulunmuştur.

#### Subkronik toksisite

Sıçanlar ve köpekler üzerindeki tolerans çalışmaları 3 ay boyunca yapılmıştır. Sıçanlardakullanılan akarboz dozları p.o.50-450 mg/kg'dır. Bütün hematolojik ve kimyasal parametreler,akarboz verilmeyen kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve değişmeden kaldığı görülmüştür. Sonrasında yapılan histopatolojik araştırmalarda benzer şekilde herhangi bir dozda zarargörülmemiştir.

Köpeklerde ise p.o. 50-450 mg/kg dozlarda kullanılmıştır. Akarboz almayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, test maddesine bağlı değişiklikler hayvanın vücut ağırlığında değişim,serumun  $\alpha$ -amilaz aktivitesi ve kan üre konsantrasyonunda olmuştur. Tüm doz gruplarında vücutağırlığı değişimi, günde 350 g sabit miktarda yiyecek verildiğinde etkilenmiş ve çalışmanın ilk 4haftasında ortalama grup değeri belirgin olarak düşmüştür. Çalışmanın 5. haftasında yiyecek miktarı günde 500 g'a çıkarıldığında, hayvanlar aynı ağırlıkta kalmıştır. Ağırlık değişimenterapotik dozu asan miktarlarda akarboz verildiğinde test maddesinin artmış farmakodinamikaktivitesinin yansımına ve isokalorik yiyecek dengesizliğine (karbonhidrat kaybı) bağlı olarakhızlanmıştır, bu yüzden bu gerçek bir toksik etkiyi temsil etmemektedir. Üre konsantrasyonundaki hafif artış ağırlık kaybı ile gelişen katabolik metabolizma durumuna bağlıtedavinin dolaylı bir sonucudur. Azalmış  $\alpha$ -amilaz aktivitesi ise artmış farmakodinamik etkininbir işareti olarak değerlendirilmiştir.

#### Kronik toksisite

Kronik çalışma, köpekler ve kobaylar üzerinde sırasıyla 24 ay, 12 ay ve 80 haftasüreyle yapılmıştır. Kronik uygulamanın etkisini araştırmaya ilave olarak, olası karsinojenik etki olup olmadığı da takip edilmiştir.

#### Karsinogenesisite

Karsinogenesisite etki açısından bir seri çalışma yapılmıştır:

Sprague-Dawley sıçanlarına 24-26 ay 4500 ppm akarboz içeren yiyecek verilmiştir. Uygulamahayvanların belirgin biçimde kötü beslenmesine neden olmuştur. Çalışmadan özellikle hormona bağlı tümör hızı azalırken, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında doza bağlı böbrek parankiması tümörleri (adenom, hipernefroid karsinom) görülmüştür.

Daha sonra kotu beslenmeyi önlemek için , glukoz takviyesi yapılan hayvanlarla çalışılmış, 4500ppm akarboz ile birlikte glukoz verildiğinde vücut ağırlığının kontrol grubuna göre %10 düşük olduğu bulunmuştur. Böbrek tümörlerinde ise artış görülmemiştir.

Tekrarlanan çalışma glukoz verilmeden 26 ay uygulanmış ve testis Leydig hücrelerinin selimtümörlerinde artış gözlenmiştir. Glukoz verilen tüm gruplarda glukoz düzeyi bazen patolojikdeğerlere ulaşmıştır (büyük miktarda glukoz alımına bağlı diyabet).

Doğrudan mide tübü ile akarboz uygulamasında vücut ağırlığı kontrol limitleri içinde bulunmuştur. Bu çalışma dizaynı ile yükselmiş farmakodinamik aktivite engellenmiştir. Tümörhızı ise normal bulunmuştur.

Wistar sıçanlarına 80 ay 0-4500 ppm akarboz yiyeceklerin içinde verilmiş veya mide tübü ile uygulanmıştır. Yiyeceklerle birlikte akarboz verildiğinde ağırlık kaybı gözlenmemiştir. 500 ppm akarboz ile çekum genişlemistir. Tümör hızı azalmış ve tümör insidansının arttığına ilişkin bir delil bulunmamıştır.

Kobaylara 80 hafta glukozla birlikte veya glukozsuz 0-4000 ppm akarboz içeren yiyecek verilmiş, en yüksek doz grubundaki hayvanlarda kan glukoz konsantrasyonunun arttığıgörülmüştür. Tümör insidansı ise yükselmemiştir.

#### Üreme toksikolojisi

Teratojen etkilerin araştırılması için sıçan ve tavşanlara 0, 30, 120 ve 480 mg/kg dozlarda p.o. akarboz verilmistir. Sıçanlara gebeliğin 6-15. günleri, tavşanlara ise 6-18. günleri arasında uygulanmıştır. Test edilen dozlarda teratojenik etkiye ilişkin delil bulunmamıştır.

Erkek ve dişi sıçanlarda 540 mg/kg/gün dozlarında fertilitte bozulması görülmemiştir. Sıçanlara fetüs gelişimi ve laktasyon sırasında 540 mg/kg/gün dozuna kadar uygulanmış akarbozun, doğum işlemi veya yavru üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. İnsanlarda gebelik ve emzirme sırasında GLYNOSE kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

#### Mutajenite

Yapılan bir seri mutajenite çalışmasında herhangi bir genotoksik etki görülmemiştir.

## 6. FARMASOTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum Stearat

### 6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.



### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25<sup>o</sup> C'nin altında, oda sıcaklığında saklarız.

### **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

Karton kutuda, PVC-PE- PVDC/Al. blister ambalajlarda 30,60,90 tablet.

### **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 Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Cenova Sağlık Ürünleri Sanayi ve Tic. A.Ş.

Eski Büyükdere Asfaltı No.17/5 Kat.4

34398 Maslak / İSTANBUL

Tel: 0212 285 04 04

Faks: 0212 285 17 17

## **8. RUHSAT NUMARASI**

237/71

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

İlk ruhsat tarihi: 07.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**