

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BESERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACTEDAY 30 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Risedronat sodyum 30 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 129.60 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Beyaz renkli, oblong, bikonveks film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Paget hastalığının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Paget hastalığı tedavisinde doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde, yetişkinlerde önerilen ACTEDAY dozu, iki ay boyunca günde bir defa 30 mg film tablettir. Tekrar tedavi gerektiğinde (son tedaviden en az 2 ay sonra), aynı doz ve süreçlerde yeni tedavi uygulanabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Risedronat sodyumun absorpsiyonu yiyeceklerden ve polivalan katyonlardan etkilenmektedir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri), bu nedenle yeterli emilimin sağlanması için hastalar ACTEDAY 30 mg'ı,

- Kahvaltıdan önce: ilk yemekten, diğer tıbbi ürünlerden veya içeceklerden (su dışında) 30 dakika önce almalıdır.

Kahvaltıdan önce alınmadığı durumlarda, ACTEDAY aşağıdaki kullanma talimatlarına uyularak her gün aynı saatte öğünler arasında veya akşam aç karnına alınmalıdır;

- Öğünler arasında: ACTEDAY herhangi bir öğününden, sıvı tüketiminden (su hariç) veya tıbbi ürün kullanımından en az 2 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.
- Akşam: ACTEDAY günün son öğününden, sıvı tüketiminden (su hariç) veya tıbbi ürün kullanımından en az 2 saat sonra alınmalıdır. ACTEDAY yatmadan en az 30 dakika önce alınmalıdır.

Nadiren de olsa doz alımı unutulduğunda, ACTEDAY yukarıda verilen kullanma talimatlarına uyularak kahvaltıdan önce, öğünler arasında veya akşam alınabilir.

ACTEDAY 30 mg yalnızca su ile alınmalıdır. Özellikle Paget hastalığında kemik dönüşümü anlamlı şekilde arttığından, diyet ile alınıcı yetersiz olduğu durumlarda hekimler tarafından kalsiyum ve vitamin D takviyesi düşünölmelidir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Tablet bir bardak su (120 ml) ile bütün halde yutulmalıdır.

Risedronat sodyum, mideye geçişin kolaylaştırılması için ayakta alınmalıdır (Bkz. Uyarılar/Önlemler). Hastalar tableti aldıktan sonra 30 dakika yatmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diyet ile alımı uygun değilse, destekleyici kalsiyum ve vitamin D düşünölmelidir.

Özel popölyasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliğı:

Hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliğı olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Risedronat sodyumun şiddetli böbrek yetmezliğı olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak.'dan düşük) kullanımı kontrendikedir (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar ve 5.2. Farmakokinetik Özellikler). Karaciğer yetmezliğı olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popölyasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda ACTEDAY 30 mg'ın güvenliliğı ve etkinliğı bilinmemektedir.

Geriyatrik popölyasyon:

Genç hastalarla karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda (>60 yaş) biyoyararlanım, dağılım ve eliminasyon benzer olduğundan doz ayarlamasına gerek yoktur. Bu durum, postmenopozal popölyasyonda, 75 yaş ve üstündeki çok yaşlı hastalarda da gösterilmiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Risedronat sodyum veya formülasyondaki yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılık
- Hipokalsemi (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Gebelik ve laktasyon
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dak.)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Oral bifosfonat kullanımı ile özofagus kanseri riski artabilmektedir. Bu nedenle Barrett özofagusu veya gastroözofageal reflü gibi zemininde artmış özofagus kanser riski olan hastalarda bu ilaçlar kullanılmamalıdır.

Yiyecekler, içecekler (su dışında) ve polivalan katyonlar (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) içeren tıbbi ürünler bifosfonatların emilimi ile etkileşir ve ACTEDAY 30 mg ile aynı zamanda alınmamalıdır (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). İstenen etkinliğe ulaşmak için, doz önerilerine sıkıca uyulması gereklidir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Osteoporoz tedavisinde bifosfonatların etkinliği düşük kemik mineral yoğunluğunun ve/veya önceden kırık olmasıyla ilişkilidir.

İleri yaş veya tek basına kırık için klinik risk faktörlerinin varlığı, bir bifosfonat ile tedaviye başlama nedeni değildir.

Çok yaşlı kişilerde (>80 yaş) risedronat sodyum dahil bifosfonatların etkinliğini destekleyen kanıtlar sınırlıdır (Bkz. 5.1. Farmakodinamik Özellikler).

Bifosfonatlar ile özofajit, gastrit, özofageal ülserasyonlar ve gastroduodenal ülserasyonlar arasında bağlantı bulunmuştur. Bu nedenle, aşağıdaki durumlarda dikkatli olunmalıdır:

- Striktür veya akalazya gibi özofagus geçişinde veya boşalmasında gecikme öyküsü olan hastalarda
- Tablet alınmasından sonra en az 30 dakika dik pozisyonda duramayan hastalarda
- Risedronat aktif veya yakın zamanda özofagus veya üst gastrointestinal problemleri olan hastalara verirse.

İlacı reçete edenler doz talimatlarına dikkat etmenin önemini hastalara vurgulamalı ve olası özofagus reaksiyonu semptomları veya belirtileri konusunda uyarmalıdır. Hastalara, disfaji, yutma sırasında ağrı, retrosternal ağrı veya yeni/kötüleşen mide yanması gibi özofagus tahrişi semptomları gelişirse, gecikmeden doktora başvurmaları talimatı verilmelidir.

ACTEDAY 30 mg tedavisine başlanmadan önce hipokalsemi tedavi edilmelidir. ACTEDAY 30 mg tedavisine başlanırken kemik ve mineral metabolizmasının diğer bozuklukları (paratiroid disfonksiyonu, hipovitaminöz D gibi) tedavi edilmelidir.

Primer olarak intravenöz yoldan uygulanmış bifosfonatlar dahil kanser tedavisi alan hastalarda, genel olarak diş çekimi ve/veya lokal enfeksiyonla (osteomyelit dahil) birlikte çene osteonekrozu bildirilmiştir. Bu hastaların birçoğu ayrıca kemoterapi ve kortikosteroidler alan hastalardır. Çene osteonekrozu, oral bifosfonatlar alan osteoporozlu hastalarda da bildirilmiştir.

Eşlik eden risk faktörleri (kanser, kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve kötü ağız hijyeni gibi) bulunan hastalarda bifosfonatlarla tedaviden önce diş muayenesi ile uygun önleyici diş bakımı ve tedavisi düşünülmelidir.

Tedavi sırasında, hastalar mümkünse invazif diş girişimlerinden kaçınmalıdır. Bifosfonat tedavisi sırasında çene kemiği osteonekrozu geliştiren hastalar için diş cerrahisi durumu kötüleştirilebilir. Diş girişimi gerekli olan hastalar için bifosfonat tedavisinin kesilmesinin çene kemiği osteonekroz riskinin azalacağını gösteren veri bulunmamaktadır. Her hasta için tedavi eden hekimin hastanın yarar/risk değerlendirmesine göre vereceği klinik karara uyulmalıdır.

Bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda atipik bölgelerde (subtrokanterik ve femur shaft) kırıklar görülebilir. Bu kırıklar genellikle travma olmaksızın ya da minimal travma ile gelişmektedir. Bifosfonat kullanan ve uyluk ya da kasık ağrısı ile başvuran hastalar atipik kırık şüphesi ile değerlendirilmelidir. Bu hastalarda bireysel risk/yarar analizine göre bifosfonat tedavisinin kesilmesi gündeme gelebilir.

Laktoz uyarısı

ACTEDAY film tabletler laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların ACTEDAY'i kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Risedronat sodyum ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte klinik çalışmalarda diğer tıbbi ürünlerle arasında klinik olarak önemli etkileşim saptanmamıştır.

Uygun görüldüğünde risedronat sodyum estrogen destek tedavisi ile eş zamanlı olarak kullanılabilir.

Polivalan katyonlar içeren tıbbi ürünler (kalsiyum, magnezyum, demir ve alüminyum gibi) ile eş zamanlı kullanımı risedronat sodyumun emilimini etkileyecektir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Risedronat sodyum sistemik olarak metabolize olmaz, sitokrom P450 enzimlerini indüklemez ve düşük oranda proteinlere bağlanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Dogum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kadınlarda ACTEDAY'in yeterli ve iyi kontrollü çalışması yoktur. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların ACTEDAY alırken hamile kalmamaları tavsiye edilir. Eğer ACTEDAY'in anne ve fetüse potansiyel yararı potansiyel riskinden fazlaysa ACTEDAY hamilelik sırasında kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Risedronat'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ACTEDAY gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Risedronatın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, risedronatın sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ACTEDAY tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ACTEDAY tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi görülmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Risedronat sodyum Faz III klinik çalışmalarda 15,000 üzerinde hastada çalışılmıştır. Klinik çalışmalarda gözlenen istenmeyen etkilerin çoğu hafif ve orta şiddette olup, genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Osteoporozu olan ve 36 ay risedronat sodyum 5 mg/gün (n=5020) veya plasebo (n=5048) ile tedavi edilen postmenopozal kadınlarda yapılan Faz III klinik çalışmalarda bildirilen ve risedronat sodyum ile ilişkili olması mümkün ya da muhtemel olduğu düşünülen advers olaylar aşağıda listelenmiştir (plaseboya karşı insidanslar parantez içinde verilmiştir):

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 bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: iritis*

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Konstipasyon, dispepsi, bulantı, karın ağrısı, diyare

Yaygın olmayan: Gastrit, özofajit, disfaji, duodenit, özofageal ülser

Seyrek: Glossit, özofageal yapışıklık

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas iskelet ağrısı

Laboratuvar tetkikleri

Seyrek: anormal karaciğer fonksiyon testleri*

* Faz III osteoporoz çalışmalarına ait insidans değildir; sıklık için önceki klinik çalışmalardaki advers olay/laboratuvar/yeniden maruz bırakma bulguları esas alınmıştır.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda günde 5 mg risedronat sodyum (n= 613) ve ayda 2 gün 75 mg risedronat sodyumu (n=616) karşılaştıran bir yıllık, çift kör, çok merkezli bir

çalışmada genel güvenilirlik profilleri benzerdir. Aşağıdaki ilave advers olaylar araştırmacılar tarafından ilaçla ilişkili olması mümkün ya da muhtemel advers olaylar olarak kabul edilmiş ve en az % 1 sıklıkta bildirilmiştir (insidans 75 mg risedronat sodyum grubunda, 5 mg risedronat sodyum grubuna göre daha büyüktür): kusma, artralji.

Laboratuvar bulguları:

Bazı hastalarda serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinde erken, geçici, asemptomatik ve hafif azalma görülmüştür.

Pazarlama sonrası kullanımda aşağıdaki advers etkiler çok seyrek olarak bildirilmiştir (sıklık bilinmemektedir):

Göz bozuklukları

İritis, üveit

Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Çene osteonekrozu

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Anjiyoödem, yaygın döküntü, ürtiker ve büllöz deri reaksiyonları dahil aşırı duyarlılık ve deri reaksiyonları ve Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz izole raporları dahil olmak üzere bazıları şiddetlidir.

İmmün sistem bozuklukları

Anafilaktik reaksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Akut faz reaksiyonları (ateş ve/veya grip benzeri hastalık)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Risedronat sodyum doz aşımı tedavisine ilişkin spesifik bilgi bulunmamaktadır.

Doz aşımında serum kalsiyum düzeylerinin düşmesi beklenebilir. Bu hastaların bazılarında aynı zamanda hipokalsemi belirti ve semptomları ortaya çıkabilir.

Risedronatı bağlamak ve risedronat sodyumun emilimini azaltmak için süt veya magnezyum, kalsiyum veya alüminyum içeren antiasitler veya süt verilmelidir. Önemli miktardaki doz aşımı olgularında emilmemiş risedronat sodyumun uzaklaştırılması için mide lavajı yapılması düşünülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar

ATC kodu: M05 BA07

Etki mekanizması

Risedronat sodyum kemikte hidroksiapatite bağlanan bir piridinil bifosfonattır ve osteoklastın neden olduğu kemik rezorpsiyonunu baskılamaktadır. Kemik döngüsü azalırken osteoblast aktivitesi ve kemik mineralizasyonu korunmaktadır.

Risedronat sodyum, kemik hidroksiapatite bağlanan ve osteoklast kökenli kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek kemik formasyonunu koruyan bir piridinil bifosfonattır. Preklinik çalışmalarda, risedronatın, güçlü bir anti-osteoklast, anti-rezortif etkinliğe sahip olduğu, doza bağlı olarak kemik kütlelerini ve biyomekanik gücü arttırdığı kanıtlanmıştır. Risedronat sodyumun etkisi, farmakodinamik ve klinik çalışmalarda kemik göstergesi ölçümleriyle doğrulanmıştır. Bir aylık tedavide kemik deformitesinin biyokimyasal göstergelerinde azalma gözlenmiştir ve bu göstergeler 3 – 6 ay süresinde maksimum azalma düzeyine ulaşmış, tedavi süresi boyunca aynı kalmıştır.

Klinik etkinlik ve güvenlilik

Paget Hastalığı Tedavisi

Paget hastalığında risedronat sodyum etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, iki ay boyunca 30 mg/gün risedronat sodyum tedavisi sonrasında,

- Altı ay boyunca editronat 400 mg/gün alan kontrol grubu (%11) ile karşılaştırıldığında, hastaların %77'sinde serum alkalın fosfat değerlerinin normale döndüğü, üriner hidroksipirolin/kreatinin ve üriner deokspiridinolin/kreatinin değerlerinde anlamlı azalmaların olduğu,
- Başlangıç ve 6 ay sonrasındaki radyografiler, apendicularis ve aksiyal iskeletteki osteolitik lezyon büyüklüklerinde azalmalar olduğunu, yeni kırıkların gözlenmediği belirtilmiştir.

Gözlenen yanıtlar, Paget hastalarında önceki tedavilerinden veya hastalığın şiddetinden bağımsız olarak gelişmiştir.

Bir çalışmada, postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda risedronat sodyumun kahvaltı öncesi dozu ve günün diğer saatlerinde alınan dozu karşılaştırılmış ve kahvaltı öncesinde

alınan doz ile lomber vertebrada kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış olduğu belirtilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben risedronatın emilimi nispeten hızlıdır ($t_{maks} \sim 1$ saat) ve üst gastrointestinal bölge boyunca meydana gelir. Ortalama biyoyararlanımı %0.63'dür ve yiyeceklerle birlikte uygulandığında biyoyararlanımı azalmaktadır. Biyoyararlanım kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

Dağılım:

İnsanlarda ortalama kararlı durum dağılım hacmi 6.3 l/kg'dır. Plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık %24'tür.

Biyotransformasyon:

Risedronat sodyumun sistemik metabolizmasına ilişkin kanıtlar yoktur.

Eliminasyon:

Absorbe edilen dozun yaklaşık yarısı 24 saat içinde idrarda atılmış ve bir intravenöz dozun %85'i 28 gün sonra idrarda elde edilmiştir. Ortalama renal klerens 105 ml/dak. ve ortalama toplam klerens 122 ml/dak. olup aradaki fark muhtemelen kemiğe adsorpsiyona bağlı klerensle ilgilidir. Renal klerens konsantrasyona bağımlı değildir ve renal klerens ile kreatinin klerensi arasında lineer bir ilişki vardır. Oral uygulamadan sonra konsantrasyon-zaman profili üç eliminasyon fazı göstermekte olup terminal yarılanma ömrü 480 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Oral yoldan alımı takiben absorpsiyon nispeten hızlıdır ($t_{maks} \sim 1$ saat) ve 2.5 mg'dan 75 mg'a kadar tek ve çoklu doz uygulamasını takiben dozdan bağımsızdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Pediyatrik popülasyon:

Yaşı 18 den küçük olan hastalarda risedronatın farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Dozajın ayarlanmasına gerek yoktur.

Cinsiyet:

Oral kullanımını takiben ACTEDAY'in biyoyararlanımı ve farmakokinetiği kadın ve erkeklerde aynıdır.

Irk:

Irka göre farmakokinetik farklılıklar olup olmadığı araştırılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Risedronat böbrekler yoluyla, büyük oranda değişmeden atılır. Böbrek fonksiyonları normal olan kişilere kıyasla, kreatinin klerensi yaklaşık 30 mL/dk. olan hastalarda; risedronatın renal klerensinin yaklaşık % 70 oranında azaldığı saptanmıştır. Yeterli klinik deneyim mevcut olmadığı için ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi yaklaşık < 30 mL/dk.) mevcut olan hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dk. olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda risedronatın etkililiği ve güvenliğini değerlendirmek için araştırma yapılmamıştır. Sıçan, köpek ve insan karaciğer preparatlarında araştırıldığında risedronatın metabolize olmadığı saptanmıştır. Sıçanlarda intravenöz yolla verilen dozun çok küçük bir kısmı (< % 0.1) safra içine atılmıştır. Bu nedenle, karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç duyulması muhtemel görünmemektedir.

Asetil salisilik asit/NSAİİ kullanıcıları:

Düzenli asetil salisilik asit veya NSAİİ kullanıcılarında (haftada 3 veya daha fazla) üst gastrointestinal istenmeyen olayların insidansı risedronat sodyum ile tedavi edilen hastalarda kontrol hastaları ile benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçan ve köpeklerde yapılan toksikolojik çalışmalarda, esas olarak sıçanlardaki histolojik değişiklikler ile başlıca enzim artışları olmak üzere, risedronat sodyum dozuna bağlı karaciğer toksisitesi görülmüştür. Bu gözlemlerin klinikle ilişkisi bilinmemektedir. İnsanlardaki terapötik dozun fazlası olarak düşünülen miktarlarda, sıçanlarda ve köpeklerde testiküler toksisite ortaya çıkmıştır. Kemirgenlerde sıklıkla doz ile ilişkili üst solunum yolu irritasyonu bildirilmiştir. Diğer bifosfonatlarla da benzer etkiler görülmüştür. Klinik anlamı açık olmamakla birlikte kemirgenlerde uzun süreli çalışmalarda alt solunum yolu üzerinde de etkiler görülmüştür. Klinik kullanıma yakın dozlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında tedavi edilen sıçanların fötuslarının sternum ve/veya kafatasında kemikleşme değişiklikleri görülmüş; hipokalsemi ve mortalite gebeliği sonlandırmıştır. Tavşanlardaki veri az sayıda tavşana ait olmasına rağmen, sıçanlarda 3.2 mg/kg/gün, tavşanlarda 10 mg/kg/gün dozlarda teratojenite kanıtı elde edilememiştir. Anneye ait toksisite daha yüksek dozların denenmesine

engel olmuştur. Genotoksisite ve karsinojenite çalışmaları insanlar için özel bir risk ortaya çıkarmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Krospovidon

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E 171)

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

28 film tablet, PVC / Al. Blister içerisinde ambalajlanmıştır

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Florya Asfaltı Florya İş Merkezi

No:88 B Blok No:6 Bakırköy/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

235/3

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.09.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ