

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMAXİN 15 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Memantin hidroklorür 15.00 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Aspartam (E 951) 30.00 mg

Sodyum bikarbonat 490.00 mg

Sorbitol (E 420) 30.00 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Sarı benekli, yuvarlak, düz yüzeyli efervesan tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

EMAXİN, orta ve şiddetli evre Alzheimer hastalığının tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, Alzheimer hastalığı tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. Tedaviye sadece, hastanın ilaç almasını düzenli olarak izleyecek bir bakıcının varlığında başlanmalıdır. Tanı, güncel rehberler doğrultusunda yapılmalıdır.

EMAXİN günde bir defa ve her gün aynı saatte alınmalıdır. Efervesan tabletler yemeklerle veya ayrı olarak alınabilir.

*Yetişkinler:* Önerilen idame dozu günde 20 mg'dır. Yan etki riskini azaltmak için, idame dozuna ilk üç hafta boyunca, haftada 5 mg'lık artışlarla şu şekilde ulaşılmalıdır:

Tedaviye 5 mg'lık günlük dozla başlanır ve bir hafta devam edilir. İkinci hafta günde 10 mg ve üçüncü hafta günde 15 mg kullanılır.

Dördüncü haftadan itibaren tedaviye, günde 20 mg'lık önerilen idame dozu ile devam edilir.

**Uygulama şekli:**

Bir bardak suda (150 ml) eritilerek içilir. Suda çözülerek kullanıma hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir. Efervesan tabletler çiğnenmemeli ve yutulmamalıdır.

EMAXİN her gün aynı saatte alınmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) doz ayarlaması gerekmez. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-49 ml/dak) günlük doz 10 mg olmalıdır. Tedavinin en az 7 günü boyunca iyi tolere edilirse, standart titrasyon programı uygulanmak koşuluyla, günlük doz, 20 mg düzeyine artırılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) için günlük doz 10 mg olmalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A ve Child-Pugh B) doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yapılan klinik çalışmalara göre, 65 yaş üstü hastalara önerilen doz, yukarıda anlatıldığı biçimde günde 20 mg'dır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Memantin çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenlilik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Epilepsisi, geçmişinde konvülsiyon öyküsü veya epilepsiye eğilimi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Amantadin, ketamin veya dekstrometorfan gibi NMDA-antagonistleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bu maddeler memantin ile aynı reseptör sistemine etki edip, advers etkiler (özellikle santral sinir sistemi ile ilişkili olanlar) daha sık ya da kuvvetli görülmesine sebep olabilir. (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

İdrar pH'sını yükselten faktörler var ise (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler) hastanın dikkatli izlenmesi gerekebilir. Bu faktörler diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyetine geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınmasını içerir. İdrar pH'sı ayrıca renal tübüler asidoz (RTA) veya *Proteus bacteria*'nın neden olduğu ciddi üriner sistem enfeksiyonları ile de yükselebilir.

Birçok klinik çalışmada yakın tarihte geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kompanse edilmemiş konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti (NYHA) endeks III-IV) veya kontrol altında olmayan hipertansiyonlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, sınırlı veri mevcut olduğundan bu durumdaki hastalar yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

*Sodyum için uyarı;*

Bu tıbbi ürün her dozunda 134,16 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

*Aspartam için uyarı;*

Fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

*Sorbitol için uyarı*

Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Memantin farmakolojik etkileri ve diğer etki mekanizması nedeni ile aşağıdaki etkileşimler oluşabilir:

- Memantin etki mekanizması nedeniyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, Memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Memantin antispazmodik ajanlar, dantrolen veya baklofen ile birlikte kullanımı; etkilerini modifiye edebilir ve doz ayarlaması gerektirebilir.

- Farmakotoksik psikoz riski nedeni ile memantin amantadin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki madde de, NMDA-antagonistidir. Aynı durum ketamin ve dekstrometorfan için de geçerli olabilir. Memantin ile fenitoin kombinasyonunun oluşturduğu olabilecek riske ilişkin, olağan bir vaka raporu bulunmaktadır.
- Amantadin ile aynı renal katyon taşıyıcı sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin de muhtemel olarak memantin ile etkileşip plazma düzeylerinde artış riski oluşturabilir.
- Memantin, hidroklorotiyazid (HCT) veya HCT'li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyelerinde azalma olabilir.
- Pazarlama sonrası deneyimlerde varfarin ile birlikte memantin kullanan hastalarda INR (Uluslararası normalize edilmiş oran) artışı olan izole durumlar rapor edilmiştir. Nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da oral antikoagülanlarla birlikte tedavi edilen hastalar için protrombin zamanının veya INR'nin yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir.
- Karbonik anhidraz inhibitörleri ve sodyum bikarbonat ile kullanımında klerens düşebilir.

Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen tek-doza farmakokinetik çalışmalarında memantin ile gliburid/metformin kombinasyonu veya donezepil arasında anlamlı bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Sağlıklı genç gönüllülerde yürütülen bir klinik çalışmada, memantin galantamin farmakokinetiği üzerinde hiçbir anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

Memantin; CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin içeren monoksijenaz, epoksit hidroksilaz ve sülfasyonunu *in vitro* olarak inhibe etmemiştir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: "C"dir.

## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Memantinin gebe kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

### **Gebelik dönemi**

İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. Memantin kesinlikle gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Memantinın insan sütüne geçişine ilişkin bilgi yoktur. Ancak, maddenin lipofilitesi nedeni ile bunun olması muhtemeldir. Memantin kullanan kadınlar emzirmemelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvan çalışmaları, insanlardakine eşit veya az daha yüksek maruziyet düzeylerinde rahim içi büyümede azalma oluşturduğuna işaret etmektedir (*bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*).

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

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansının veya makine kullanma yeteneğinin azalmasına neden olur. Buna ilave olarak, memantin reaktiviteyi değiştirebilir. Ayaktan tedavi gören hastaların, araba ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmaları gerekmektedir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

Hafif, orta ve şiddetli demansta yapılan ve memantin ile tedavi edilen 1784 ve plasebo ile tedavi edilen 1595 hastayı kapsayan klinik çalışmalarda memantin ile görülen advers olayların toplam insidans oranı plasebo ile görülenlerden farklılık göstermemiştir; advers olaylar genellikle hafif ve orta şiddettedir. Memantin grubunda plasebo grubundan daha yüksek insidans ile en sık oluşan advers olaylar: sersemlik hali (sırasıyla %6.3-%5.6), baş ağrısı (%5.2-%3.9), kabızlık (%4.6-%2.6), uyuklama hali (%3.4-%2.2) ve hipertansiyon (%4.1-%2.8).

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  -  $<1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  -  $<1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10,000$  -  $<1/1,000$ ), çok seyrek ( $<1/10,000$ ), bilinmeyen (mevcut veriden tahmin edilemeyen).

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonları**

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları

### **Psikiyatrik hastalıkları**

Yaygın: Somnolans

Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyonlar<sup>1</sup>

Bilinmiyor: Psikotik reaksiyonlar<sup>2</sup>

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik hali

Yaygın olmayan: Yürüyüş anormalliliği

Çok seyrek: Nöbetler

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Venöz tromboz/tromboembolizm

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Kabızlık

Yaygın olmayan: Kusma

Blinmiyor: Pankreatit<sup>2</sup>

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Yorgunluk

<sup>1</sup> Halüsinasyonlar çoğunlukla şiddetli Alzheimer hastalarında gözlemlenmiştir.

<sup>2</sup> Pazarlama sonrası izole edilmiş vaka raporlarıdır.

Alzheimer hastalığı, depresyon, intihar düşüncesi ve intihar ile ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimlerde memantin ile tedavi edilen hastalarda bu olaylar bildirilmiştir.

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası aşamalarda elde edilen aşırı doz ile ilgili deneyim sınırlıdır.

*Semptomlar:* Göreceli büyük aşırı dozlar (sırası ile 3 gün süreyle günde 200 mg ve 105 mg) ya sadece yorgunluk, güçsüzlük ve/veya diyare semptomları ile ilişkilendirilmiştir ya da hiçbir semptom görülmemiştir. İlacın 140 mg'ın altında veya bilinmeyen dozda alındığı aşırı doz vakaları, santral sinir sistemi (konfüzyon, uyuklama, uyku basması, vertigo, ajitasyon, saldırganlık, halüsinasyon ve yürüyüş bozuklukları) ve/veya gastrointestinal (kusma ve diyare) kaynaklı semptomlar göstermiştir.

En uç doz aşımı vakasında, hasta oral yolla toplam 2000 mg memantin alımından sonra santral sinir sistemi üzerine etkiler ile (10 gün koma ve ardından diplopi ve ajitasyon) hayatta kalmıştır. Hasta semptomatik tedavi ve plazmaferez almıştır. Hasta daimi sekel kalmadan iyileşmiştir.

Başka bir büyük doz aşımı vakasında da hasta yaşamış ve iyileşmiştir. Hasta oral yolla 400 mg memantin almıştır. Hasta, huzursuzluk, psikoz, görsel halüsinasyonlar, prokonvulsiflik, uyuklama hali, stupor ve bilinç kaybı gibi santral sinir sistemi semptomları yaşamıştır.

*Tedavi:* Doz aşımı durumunda, tedavi semptomatik olmalıdır. Zehirlenme veya doz aşımı için spesifik bir antidot mevcut değildir. İlaç maddesini uzaklaştırmak için standart klinik prosedürler, örn. gastrik lavaj, aktif kömür (potansiyel entero-hepatik geri dönüşüm durdurulması), idrarın asitleştirilmesi, zorunlu diürez uygulanmalıdır.

Genel santral sinir sistemi aşırı uyarılmasına dair belirtiler veya semptomlar varsa, dikkatli semptomatik klinik tedavi düşünülmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Anti-demans ilaçlar

ATC kodu: N06DX01

Etki mekanizması

Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun, nörodejeneratif demanslarda semptomların belirmesi ve de hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu dair gittikçe artan sayıda kanıt mevcuttur.

Memantin; voltaj bağımlı, orta afiniteli ve kompetitif olmayan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Patolojik olarak yükselmiş glutamat seviyelerinin nöron işlev kaybına yol açabilen etkilerini modüle eder.

*Klinik çalışmalar:* Orta ve şiddetli Alzheimer hastalarında (MMSE-Mini mental durum muayenesi başlangıç toplam skorları 3-14 olan) yapılan bir pivotal monoterapi çalışmasına ayaktan tedavi gören 252 hasta dahil edilmiştir. Çalışma, 6 ayda, memantin tedavisinin, plaseboya kıyasla, yararlı etkileri olduğunu göstermiştir (CIBIC-plus (Klinisyenin görüşmeye dayalı değişim izlenimi):  $p=0.025$ ; ADCS-ADLsev (Alzheimer Hastalığı İşbirliği Çalışması-Günlük yaşam aktiviteleri):  $p=0.003$ ; SIB-Şiddetli yıkım ölçeği  $p=0.002$  için gözlemlenen vakaların analizi).

Hafif ve orta şiddette Alzheimer hastalığı (MMSE başlangıç toplam skorları 10 – 22 olan) tedavisinde memantin pivotal monoterapi çalışmasına 403 hasta dahil edilmiştir. Memantin ile tedavi edilen hastalar, plasebo ile tedavi edilen hastalara göre, şu primer sonlanma noktaları açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi etki göstermiştir: 24. haftada (LOCF-İleri taşınmış son gözlem), ADAS-cog (Alzheimer hastalığı değerlendirme ölçeği) ( $p=0.003$ ) ve CIBIC-plus ( $p=0.004$ ). Hafif ve orta şiddetli Alzheimer Hastalığının bir başka monoterapi çalışmasına toplam 470 hasta (MMSE başlangıç toplam skorları 11 – 23) randomize edilmiştir. Prospektif olarak tanımlanmış primer analizde, 24. haftada primer etkinlik sonlanma noktasında istatistiksel olarak anlam taşıyan bir değere ulaşılmamıştır.

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı (MMSE toplam skorları  $<20$ ) olan hastalarla yürütülen 6 farklı faz III, plasebo kontrollü, 6 aylık çalışmadaki (monoterapi çalışmaları ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin stabil bir dozunu alan hastaların katıldığı çalışmalar dahil) hastaların meta-analizi, memantin tedavisinin, kognitif, global ve fonksiyonel alanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi etki oluşturduğunu göstermiştir. Hastalar bu üç alanda eşzamanlı meydana gelen kötüleşme ile tanımlandığında, sonuçlar, plasebo verilen birçok hastada bu kötüleşmenin memantin tedavisi gören hastaların iki katı şeklinde ortaya çıkması ile, memantinin kötüye gidişi önleyici etkisinin, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (%21 ve %11,  $p<0.0001$ ).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Memantin yaklaşık %100'lük mutlak biyoyararlanıma sahiptir.  $t_{maks}$  değeri 3-8 saattir. Memantin emilimi gıda alımından etkilenmez.

#### Dağılım:

Günlük olarak alınan 20 mg dozlar ile, 70-150 ng/ml (0.5-1  $\mu$ mol) arasında kişiden kişiye büyük değişim gösteren kararlı durum plazma konsantrasyonları elde edilmiştir. 5-30 mg'lık



günlük dozlar alındığında, ortalama beyin omurilik sıvısı (BOS)/serum oranı 0.52 olarak hesaplanmıştır. Dağılım hacmi yaklaşık 10 L/kg 'dır. Memantin %45'i plazma proteinlerine bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

İnsanlarda dolaşımdaki memantinle ilişkili maddelerin %80'i ana bileşik biçimindedir. Memantin başlıca ana metabolitleri N-3,5-dimetil-gludantan, 4- ve 6-hidroksi-memantin izomerik karışımı ve 1-nitrozo-3,5-dimetil-adamantandır. Bu metabolitlerin hiçbirinin NMDA-antagonisti aktivitesi yoktur. Bu metabolitlerin hiçbirinin NMDA- antagonist aktivitesi yoktur. Sitokrom P450 enzimlerinin katalizlediği metabolizma *in vitro* olarak tespit edilmemiştir. Oral yoldan alınan <sup>14</sup>C-memantin ile yapılan bir çalışmada, dozun ortalama %84'ü 20 gün içinde geri kazanılmakla birlikte, %99'dan fazlası renal yoldan atılmıştır.

#### Eliminasyon:

Memantin terminal yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ) 60-100 saattir. Monoeksponansiyel biçimde elimine olur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerde, çalışmalarda, toplam klerens ( $Cl_{tot}$ ) 170 ml/dakika/1.73 m<sup>2</sup>'dir ve toplam renal klerensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır. Renal klerens, olasılıkla katyonik taşıyıcı proteinleri aracılığıyla, tübüler reabsorbsiyon şeklinde olur. Memantin renal eliminasyon hızı alkali idrar koşullarında 7-9 faktör azaltılabilir. (*bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*) İdrarın alkalizasyonu, diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryan diyetine geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması sonucu oluşabilir.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, 10-40 mg'lık dozlarda lineer farmakokinetik gösterdiği saptanmıştır.

#### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler:

Günlük kullanılan 20 mg memantin dozunun, beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyeleri, insan frontal korteksde 0.5 µmol olan memantin ki değerini (ki: inhibisyon sabiti) karşılamaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Sıçanlarda yapılan kısa dönem çalışmalarında diğer memantin benzeri diğer NMDA-antagonistleri, sadece çok yüksek düzeyde serum konsantrasyonlarına neden olan yüksek dozlardan sonra, nöronal vakuolizasyon ve nekroz (Olney lezyonları) oluşturmuştur. Ataksi

ve diğer pre-klinik işaretler vakuolizasyon ve nekrozdan önce görülmektedir. Kemirgen ve kemirgen olmayan deney hayvanlarında uzun süreli yapılan çalışmalarda bu etkiler görülmediğinden, bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında kemirgenlerde ve köpeklerde kler değişikler gözlemlenmiştir, fakat bu durum maymunlarda görülmemiştir. Memantin ile yapılan klinik çalışmalarda yapılan zgn oftalmoskopik incelemeler herhangi bir kler değişikliği ortaya koymamıştır.

Memantin lizozomlardaki birikimine ilişkin pulmoner makrofajlardaki fosfolipidozis kemirgenlerde gözlemlenmiştir. Bu etki, katyonik amfifilik özellikteki diğer ilaçlarla da görülmektedir. Bu birikim ile akciğerlerde görülen vakuolizasyon arasında muhtemel bir ilişki olması olasıdır. Etki kemirgenlerde yalnızca yüksek dozlarda görülmüştür. Bu bulguların klinik bağlantısı bilinmemektedir.

Memantin ile yapılan standart deneyler sonucu, genotoksisite gözlenmemiştir. Fareler ve sıçanlarda, ömür boyu yapılan çalışmalarda, hiçbir karsinojenite bulgusuna rastlanmamıştır. Memantin, maternal toksik dozlarda dahi, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş ve üretkenliğe ilişkin hiçbir advers etki saptanmamıştır.

Sıçanlarda, insanlara uygulanan düzeydeki dozlara eşdeğer veya biraz yüksek oranlarda yapılan uygulamalarda, fetal büyümenin azaldığı görülmüştür.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum bikarbonat

Sitrik asit anhidr

Maltodekstrin

Sorbitol (E420)

Aspartam (E951)

Polietilen glikol

Böğürtlen aroması

Beta karoten %1 CWS

## **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

## **6.3. Raf mr**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Plastik tp silikajelli plastik kapak içerisinde 50 ve 100 efervesan tablet olarak ambalajlanmıştır.

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

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**

Novitas İlaç San. Tic. Ltd. şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İř Merk. Bağımsız Bl. No:8

Güngören / İSTANBUL

Tel : (0212) 481 76 41

Fax : (0212) 481 76 41

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

227/48

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

İlk Ruhsat Tarihi: 07.12.2010

Ruhsat Yenileme Tarihi:

## **10.KÜB'N YENİLENME TARİHİ**