

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PLAQUENİL 200 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Hidroksiklorokin sülfat 200 mg

#### Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat 35,25 mg (inek sütü kaynaklı)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, bikonveks, düzgün yüzeyle, film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

- Romatoid artrit
- Diskoid ve sistemik lupus eritematozus
- Güneş ışığına bağlı oluşan veya güneşle şiddetlenen dermatolojik rahatsızlıklar

Pediyatrik popülasyon

- Juvenil idiyopatik artrit (diğer tedavilerle kombine halinde)
- Diskoid ve sistemik lupus eritematozus

#### 4.1 Pozoloji ve uygulama şekli

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yemeklerle veya bir bardak süt ile ağızdan alınmalıdır.

#### Yetişkinler (yaşlılar dahil)

En düşük etkili doz uygulanmalıdır. Doz 6,5mg/kg/günü aşmamalıdır (mevcut vücut ağırlığına göre değil, ideal vücut ağırlığına göre hesaplanır) ve günlük 200 mg veya 400 mg olarak uygulanır.

#### Günde 400 mg alabilen hastalar

Başlangıçta bölünmüş dozlar halinde günlük 400 mg uygulanır. Belirgin bir iyileşme gözlenmezse doz 200 mg'a düşürülebilir. Verilen yanıtın azalması durumunda idame dozu 400 mg'a yükseltilmelidir.

#### Pediyatrik popülasyon

En düşük etkili doz uygulanmalı ve doz ideal vücut ağırlığına göre 6,5mg/kg/günü aşmamalıdır. Dolayısıyla ideal vücut ağırlığı 31kg'dan düşük çocuklarda 200 mg tablet uygun değildir.

Hidroksiklorokin etkisi kümülatiftir ve terapötik etkinin görülebilmesi için birkaç hafta geçmesi gerekir. Öte yandan hafif yan etkiler göreceli olarak erken oluşabilir. Romatizmal hastalıkların

tedavisinde eğer 6 ay içinde belirgin iyileşme gözlenmezse ilaç kesilmelidir. Işığa duyarlı rahatsızlıklarda, tedavi yalnızca ışığa maruziyetin en yüksek olduğu dönemlerde uygulanmalıdır.

**Uygulama şekli:**

Oral uygulanır. Yiyecek veya bir bardak süt ile alınmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Hepatik ya da renal bozukluğu olan ya da bu organları etkilediği bilinen ilaç kullanan hastalar yakından izlenmelidir ve gerektiğinde doz azaltılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

İdeal vücut ağırlığı 31 kg'dan düşük olan çocuklarda kullanılmamalıdır.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

- 4-aminokinolin bileşiklerine veya formülasyonda yer alan diğer maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Gözde makulopati
- Hamile olma (madde 4.6'ya bakınız)

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Genel:

- Önerilen günlük doz aşılmadığı takdirde retinopati oluşumu yaygın değildir. Önerilen maksimum dozun üzerinde dozlar uygulanması retinopati riskini artırabilir ve retinopati gelişmesini hızlandırabilir.
- PLAQUENİL ile tedaviye başlamadan önce tüm hastalara oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

Oftalmolojik kontrol görme keskinliği, merkezi görme alanı ve renkli görme açısından oftalmoskop ve funduskopi ile dikkatli biçimde muayeneyi içermelidir.

Aşağıdaki koşullarda bu muayene daha sık ve hastaya spesifik olarak yapılmalıdır:

- günlük dozun 6,5 mg/kg üzerinde olması (Bu doz hesaplanırken ideal vücut ağırlığı dikkate alınır. Aksi halde obez hastalarda doz aşımına neden olabilir);
- renal yetmezlik
- 200 g üzerinde kümülatif doz
- 65 yaş üzeri hastalar
- görme keskinliği 6/8 altında olan kişilerde.

Pigmentli anormallikler, görme alanı bozukluğu, veya göz merceği uyumunda zorlukla açıklanamayan herhangi bir başka anormallik, veya korneal opaklıkların oluşumu görülen hastalarda ilaç hemen kesilmelidir ve hasta olası ilerlemeler için yakından izlenmelidir.

Hastanın normal olmayan renkli görme de dahil olmak üzere herhangi bir görme bozukluğu farketmesi durumunda, ilacı hemen kesmesi ve doktoru ile iletişime geçmesi tavsiye edilmelidir.

Hidroksiklorokin antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilen/edilmeyen hastalarda yaşamı tehdit edebilen bilinç kaybı dahil olmak üzere şiddetli hipoglisemiye neden olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). Hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastalar hipoglisemi riski ve ilgili

klirik belirti ve semptomlar konusunda uyarılmalıdır. Hidroksiklorokin tedavisi sırasında hipoglisemi düşündüren klinik semptomları olan hastalarda kan glukoz düzeyi kontrol edilmeli ve gerektiğinde tedavi gözden geçirilmelidir.

PLAQUENİL ile tedavi edilen hastalarda bazı olgularda ölüm ile sonlanan kardiyak yetmezliğe neden olan kardiyomiyopati olguları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 4.9). Kardiyomiyopati belirti ve bulguları açısından klinik takip ve eğer kardiyomiyopati gelişirse PLAQUENİL tedavisinin kesilmesi önerilir. Kardiyak iletim bozuklukları (dal bloku / atriyoventriküler kalp bloku) ve aynı zamanda biventriküler hipertrofi saptanırsa kronik toksisite düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.8)

Advers oküler veya deri reaksiyonlarına sebep olabilecek ilaçlar alan hastalarda PLAQUENİL dikkatli kullanılmalıdır. Aşağıdaki durumlarda kullanımında da dikkatli olunmalıdır:

- Hepatik ya da renal bozukluğu olan hastalar ve bu organları etkilediği bilinen ilaç kullanan hastalar. Renal veya hepatik fonksiyonları ciddi risk altında olan hastalarda plazma hidroksiklorokin seviyeleri için bir tahmin yürütülmeli ve bu doğrultuda doz ayarlaması yapılmalıdır.
- Gastrointestinal, nörolojik ya da hematolojik bozukluğu olan hastalar.

Kemik iliği depresyonu riski düşük olsa da, anemi, aplastik anemi, agranülositoz, beyaz kan hücrelerinde düşüş, ve trombositopeni bildirilmiş olduğu için, periyodik kan sayımı yapılması tavsiye edilmektedir. Anormallikler gelişmesi halinde PLAQUENİL tedavisi kesilmelidir.

Ayrıca, kinine duyarlılığı olan, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksiliği olan, hidroksiklorokin ile alevlenebilen porfiriya kutena tarda rahtasızlığı olan ve deri reaksiyonları riskini arttırabileceği görüldüğünden psöriazisi olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir.

Özellikle küçük çocuklar 4-aminokinolinlerin toksik etkilerine çok duyarlıdır. Bu nedenle hastalar, PLAQUENİL'i çocukların ulaşamayacağı yerde saklamaları konusunda uyarılmalıdır.

Uzun süreli tedavi gören tüm hastalara iskelet kası ve tendon refleksleri açısından periyodik muayene yapılmalıdır. Güçsüzlük ortaya çıktığında, ilaç kesilmelidir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

PLAQUENİL ile ekstrapiramidal bozukluklar meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

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

Hidroksiklorokinsülfatın serum digoksin düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir; eş zamanlı tedavi gören hastalarda digoksin düzeyleri yakından izlenmelidir.

Hidroksiklorokin sülfat, buna ilişkin raporlar bulunmamakla birlikte, klorokin bazı bilinen etkileşimleri ile de ilişkilendirilebilir. Bunlar aşağıdakileri içermektedir:

Aminoglikosid antibiyotiklerin nöromüsküler kavşakta doğrudan blokaj etkisinin artması; simetidin metabolizmasının inhibisyonu bu durum antimalaryal ilacın plazma konsantrasyonunu arttırabilir; neostigmin ve piridostigmin etkisini antagonize etme; insan diploid hücre intradermal kuduz aşısı ile primer bağışıklamada antijen yanıtında azalma.

Klorokinde olduğu gibi, antasitler hidrosiklorokinin absorpsiyonunu azaltabilir, bu yüzden PLAQUENİL ve antasit alımı arasında 4 saatlik bir zamanın öngörülmesi tavsiye edilmektedir.

Hidrosiklorokin hipoglisemik tedavinin etkilerini artırabildiğinden, insulin ya da antidiyabetik ilaç dozunun azaltılması gerekebilir.

Halofantrin QT aralığını uzatır ve hidrosiklorokin gibi kardiyak aritmi indükleyebilme potansiyeli olan diğer ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır. Ayrıca hidrosiklorokin, amiodaron ve moksifloksasin gibi diğer antiaritmojenik ilaçlarla eş zamanlı kullanılırsa ventriküler aritmi indükleme riskinde artış olabilir.

Hidrosiklorokin ve siklosporin eşzamanlı uygulandığında plazma siklosporin düzeyinin arttığı bildirilmiştir.

Hidrosiklorokin konvülsiyon eşiğini düşürebilir. Hidrosiklorokin konvülsiyon eşiğini düşürdüğü bilinen diğer antimalaryal ilaçlarla (örn. meflokin) birlikte uygulanması konvülsiyonkonvülsiyon riskinde artışa neden olabilir.

Ayrıca hidrosiklorokin ile birlikte uygulandığında antiepileptik ilaçların aktiviteleri bozulabilir.

Klorokin praziquantel biyoyararlanımını azalttığı, bir tek doz etkileşim çalışmasında saptanmıştır. Hidrosiklorokin ile praziquantel birlikte uygulandığında benzer bir etki olup olmadığı bilinmemektedir. Hidrosiklorokin ile klorokin yapısal ve farmakokinetik benzerliklerine dayanarak hidrosiklorokinle de benzer bir etki gözlenebilir.

Hidrosiklorokin agalsidaz ile birlikte uygulandığında teorik olarak intrasellüler  $\alpha$ -galaktozidaz aktivitesinin inhibisyonu riski vardır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

Gebelik durumunda hidrosiklorokin ancak hekim tarafından yararları risklerinden fazla olarak değerlendirilirse kullanılmalıdır. Aksi takdirde gebelikte hidrosiklorokin kullanımından kaçınılmalıdır.

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

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

##### **Gebelik dönemi**

Hidrosiklorokin için klinik öncesi veriler sınırlıdır, bu yüzden iki ürün arasındaki yapı ve farmakolojik özelliklerin benzerliğinden dolayı klorokin verileri değerlendirilmiştir. Klorokin ile ilgili hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, çok yüksek supratherapötik dozlarda (250 ila 1500 mg/kg vücut ağırlığı) embriyo-fetal gelişim toksisitesi gösterilmiştir. Klorokine ait klinik öncesi veriler, bazı test sistemlerinde potansiyel bir genotoksisite riskini ortaya koymaktadır.

Çalışmalar, hidroklorokin için otoimmün hastalıklar nedeniyle yüksek dozlarda uzun dönem tedavide kullanıldığında konjenital malformasyon veya olumsuz gebelik sonuçları riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermemiştir.

PLAQUENİL, doktorun kararına göre, potansiyel faydaları olası tehlikelere ağır basmadığı sürece gebelikte kullanılmamalıdır. Eğer tedavi eden doktor, anne ve fetus için yararın fetüse yönelik riske ağır bastığını değerlendirirse, bu ilacın sıtma tedavisinde ya da yüksek riskli durumlarda sıtmanın baskılanmasında kullanımı haklı görülebilir.

### **Laktasyon dönemi**

Hidroklorokin anne sütüne geçer (vücut ağırlığı düzeltilmesinden sonra maternal dozun %2'sinden azı).

Sıtmanın iyileştirici tedavisi durumunda emzirme mümkündür. Hidroklorokinin anne sütüne geçmesine rağmen, bu miktar bebekte sıtmaya karşı herhangi bir koruma sağlamak için yetersizdir. Bebek için ayrı bir kemoprofilaksi gereklidir.

Hidroklorokinin uzun süreli tedavisi sırasında anne sütüyle beslenen bebekte güvenlik konusunda çok sınırlı veriler vardır. Reçete eden hekim, endikasyona ve tedavi süresine göre emzirme döneminde kullanımın olası risklerini ve yararlarını değerlendirmelidir.

### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

İnsanlar üzerinde fertilite çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Hidroklorokinin fertilite üzerine etkisi hakkında hayvan çalışması verisi bulunmamaktadır. Erkek sıçanlarda yürütülen bir çalışmada, 30 gün boyunca 5 mg/gün oral klorokin tedavisinden sonra testosteron seviyelerinde, testis, epididimis, sperma keseleri ve prostat ağırlıklarında, azalma görülmüştür. Sıçanlarda yürütülen başka bir çalışmada da 14 gün boyunca 10 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal tedavi sonrasında fertilite oranı azalmıştır.

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

Hidroklorokin akomodasyonu bozabildiği ve bulanık görmeye neden olduğu için hastalar araç ve makine kullanma konusunda uyarılmalıdır. Durum kendini sınırlamadığı koşulda, geçici olarak dozun azaltılması gerekebilir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $\leq 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $\leq 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $\leq 1/1000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### **• Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Bilinmeyen: Kemik iliği depresyonu, anemi, aplastik anemi, agranulositoz, beyaz kan hücrelerinde azalma ve trombositopeni

#### **• Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmeyen: Ürtiker, anjiyoödem ve bronkospazm

• **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Yaygın: Anoreksi.

Bilinmeyen: Hipoglisemi (Bkz. Bölüm 4.4)

Hidroksiklorokin porfiriye alevlendirebilir veya tetikleyebilir.

• **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Duygusal hareketlilik,

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Bilinmeyen: psikoz

• **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik

Bilinmeyen: Bu sınıf ilaçlar ile konvülsiyonlar bildirilmiştir.

Distoni, diskinezi, tremor gibi ekstraprimidal bozukluklar (Bkz. Bölüm 4.4)

• **Göz hastalıkları:**

Yaygın: Akomodasyon bozukluğuna bağlı bulanık görme doza bağlıdır ve geri dönüşlü olabilir.

Yaygın olmayan: Pigmentasyon değişiklikleri ve görme alanı defekti ile birlikte retinopati gelişebilir fakat önerilen günlük doz aşılandığında yaygın olmadığı görülmektedir. İlk evrelerde hidroksiklorokin tedavisinin kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. Fakat durumun ilerlemesine izin verilirse, tedavi kesilmesinden sonra da ilerlemeye devam etme riski olabilir. Retinal değişikliği olan hastalar başlangıçta asemptomatik olabilirler ya da parasantral, perisantral halka tipleri, temporal skotomlara ve anormal renkli görme semptomları olabilir.

Ödem ve opasiteyi içeren korneal değişiklikler bildirilmiştir. Asemptomatik olabilirler ya da halo, bulanık görme ya da fotofobi gibi bozukluklara yol açabilirler. Bu etkiler geçici olabilir ya da tedavi kesilince geçebilir.

Bilinmeyen: Makulopati ve maküler dejenerasyon bildirilmiştir (başlangıcı hidroksiklorokin maruziyetinden 3 ay ila birkaç yıl sonrası arasında değişmektedir) ve bunun geri dönüşü olmayabilir.

• **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo, kulak çınlaması,

Bilinmeyen: İşitme kaybı.

• **Kardiyak hastalıklar:**

Bilinmeyen: Bazı olgularda ölüm ile sonlanan kardiyak yetmezlikle sonuçlanabilecek kardiyomiyopati (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)

Kardiyomiyopati iletim bozuklukları (dal bloğu, AV kalp bloğu) ve aynı zamanda biventriküler hipertrofi saptandığında kronik toksisite düşünülmelidir. İlacın kesilmesi düzelmeye sağlayabilir.

• **Gastrointestinal hastalıklar:**

Çok yaygın: Bulantı, karın ağrısı

Yaygın: Diyare, kusma.

Bu semptomlar genellikle doz azaltılması ya da ilacın kesilmesi ardından hemen düzeler.

• **Hepatobiliyer hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma  
Bilinmeyen: Fulminan hepatik yetmezlik

• **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın: Deri döküntüleri; kaşıntı,

Yaygın olmayan: Deri ve mukoz membranlarda renk değişiklikleri, saçlarda beyazlama, alopesi.

Genellikle tedavi kesildiğinde bu etkiler kolayca düzelir.

Bilinmeyen: Eritema multiformeyi de içeren büllöz erupsiyon, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü (DRESS Sendromu), fotosensitivite, ekfoliyatif dermatit.

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozun (AGEP)

Hidroksiklorokin psöriazis ataklarını tetikleyebilmekle birlikte, AGEP'in apsöriazisten ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu vakalarda ateş ve hiperlökositoz görülebilir. Genellikle ilacın kesilmesi ardından sonlanım iyidir.

• **Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Duyusal motor bozukluklar

Bilinmeyen: Proksimal kas gruplarında ilerleyen güçsüzlük ve atrofiye yol açan iskelet kaslarında miyopati ya da nöromiyopati.

Miyopati ilaç kesildikten sonra düzelebilmekle birlikte, düzelmesi aylar sürebilir.

Tendon reflekslerinde baskılanma ve anormal sinir iletimi.

Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları

Bilinmeyen: Hipoglisemi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

**4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

4-aminokinolinlerin doz aşımı özellikle yenidoğanlarda tehlikelidir ve 1-2 g ölümcül olabilir. Doz aşımı semptomları baş ağrısı, görme bozuklukları, kardiyovasküler kollaps, konvülsiyonlar, hipokalemi, QT uzaması, torsade de pointe, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonu içeren ritim ve iletim bozuklukları ve ardından ani, potansiyel olarak ölümcül olan solunum ve kalp durmasıdır. Bu etkiler aşırı dozun alınmasından hemen sonra ortaya çıkabildiğinden, acil tıbbi müdahale gereklidir. Kusturma ya da lavaj ile mide boşaltılmalıdır. Emilimi baskılamak için alınan dozun en az beş katı aktif karbon verilmelidir. Bu işlem lavaj sonrası tüp ile mideye bırakılarak ve ilacın alınmasından sonraki 30 dakika içinde yapılmalıdır.

Çalışmalarla klorokin kardiyotoksitesinin düzeltilmesinde yararlı etkilerini gösterdiğinden parenteral diazepam verilmesi düşünülmelidir.

Gerektiğinde solunum desteği ve şok tedavisi yapılmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Aminokinolonlar

ATC kodu: P01BA02

Klorokin ve hidroksiklorokin gibi antimalaryal ajanların romatoid hastalıkların tedavisinde terapötik etkililiğini sağlayan birçok farmakolojik mekanizması olmasına rağmen herbirinin rolü bilinmemektedir. Etkilerinin bağlı olduğu mekanizmalar, sülfidril grupları ile etkileşim, enzim aktiviteleri ile etkileşim (fosfolipaz, NADH-sitokrom C redüktaz, kolinesteraz, proteaz ve hidrolaz), DNA bağlama, lizozomal membranların stabilizasyonu, prostaglandin oluşumunun baskılanması, PMNL kemotaksis ve fagositozunun baskılanması, monositlerden interlökin-1 salımının engellenmesi ve nötrofil superoksit salımının baskılanmasını içermektedir.

### **5.2 Farmakokinetik özellikler**

#### Emilim

Oral yoldan alındıktan sonra gastrointestinal sistemde hızla ve tamamına yakını emilir.

#### Dağılım

Sağlıklı gönüllülerde 400 mg alındıktan sonra elde edilen doruk plazma konsantrasyonu ortalaması 105 ng/ml'dir ve 53-2018 ng/ml aralığında değişmektedir. Doruk plazma konsantrasyonuna ortalama 1,83 saatte ulaşılmıştır.

#### Biyotransformasyon:

Alkilasyon ve konjugasyon yoluyla metabolize olur.

#### Eliminasyon:

Ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü uygulama sonrası periyoda bağlı olarak değişmektedir: 5,9 saat ( $C_{max}$  – 10 saat), 26,1 saat (10-48 saate ve 299 saatte (48-504 saatte)). Ana bileşim ve metabolitleri geniş ölçüde vücuda yayılırlar ve eliminasyon esas olarak üre yoluyla gerçekleşir, bir çalışmada uygulanan dozun %3'ü 24 saatte geri alınmıştır.

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

Geçerli değildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Povidon

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

Opadry OY-L-28900 (Hipromelloz, makrogol 4000, titanyum dioksit, laktoz monohidrat)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay



**6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 tabletlik PVC/Al blister ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.

**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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. No:193 Levent

34394 Şişli-İstanbul

Tel: 0 212 339 10 00

Faks: 0 212 339 10 89

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2014/840

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

İlk ruhsat tarihi: 19.11.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**