

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZONUDİN 125 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Brivudin 125 mg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 37 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Konik kenarlı beyaz ila hafif grimsi beyaz arası iki düzlemli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İmmünokompetan erişkinlerde akut herpes zosterin erken dönem tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler, yedi gün boyunca her gün bir adet ZONUDİN almalıdır.

Tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır, tercihen kütanöz belirtilerin (genellikle başlangıçta kızarıklık) ortaya çıkışından sonraki 72 saat içinde veya ilk vezikülden sonra, 48 saat içinde tedaviye başlanmalıdır. Tabletler her gün aynı zamanda alınmalıdır. 7 günlük tedavi dönemi sırasında belirtiler geçmezse veya kötüleşirse, hastanın doktora danışması tavsiye edilir. Ürün kısa dönem kullanım için endikedir.

Bu tedavi, genellikle yukarıda bahsedilen dozda (7 gün boyunca her gün günde bir tablet ZONUDİN) alındığında, 50 yaşın üzerindeki hastalarda, postherpetik ağrıların ortaya çıkması riskini de azaltmaktadır.

İlk tedavi döneminden sonra (7 gün), ikinci bir tedavi dönemi uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

İlaçla birlikte yiyecek alımı, brivudinin emilimini anlamlı bir şekilde etkilememektedir (bkz. Bölüm 5.2.).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer bozukluklarının bir sonucu olarak, brivudinun sistemik etkisinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir; bu yüzden orta ile ağır karaciğer bozuklukları olan hastalarda olduğu kadar, orta ile ağır böbrek bozuklukları olan hastalarda da, herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (Ayrıca bkz.Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

ZONUDİN'in güvenliliği ve etkililiği bu yaş grubu için belirlenmediğinden, 0-18 yaş arasındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda, doz ayarlamasının yapılmasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

ZONUDİN, etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenmiş yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyeti olan hastalar tarafından alınmamalıdır.

Kanser kemoterapisi alan hastalarda

Kanser kemoterapisi alan hastalarda ZONUDİN'in kullanılması kontrendikedir. Bu durum, özellikle 5-fluorourasil (5-FU) ile tedavi uygulanmakta ise söz konusudur. Aynı durum, 5-FU içeren topikal preparatları ve 5-FU'nun ön ilaçları (örneğin kapesitabin, floksuridin, tegafur) ve bu etkin maddeleri veya diğer 5-fluoropirimidinleri içermekte olan kombinasyon ürünler için de geçerlidir (Ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Flusitosin ile antifungal tedavisi gören hastalarda

Flusitosin, 5-Florourasil (5-FU)'in bir ön ilacı olduğu için, flusitosin ile antifungal tedavisi görmekte olan hastalarda ZONUDİN'in kullanılması kontrendikedir.

Bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda

Kanser kemoterapisi alan, bağışıklık sistemini inhibe edici tedavi görmekte olan hastalar gibi bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda, ZONUDİN'in kullanımı kontrendikedir.

Çocuklarda

ZONUDİN'in güvenliliği ve etkililiği çocuklarda yeteri kadar belirlenmemiştir ve dolayısıyla kullanımı endike değildir.

Gebelik ve laktasyon

ZONUDİN gebelikte ve emziren annelerde kontrendikedir (Ayrıca bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ZONUDİN ve 5-fluorourasil, topikal preparatları veya ön ilaçları (örneğin kapesitabin, floksuridin, tegafur gibi) veya bu etkin maddeleri ve diğer 5-fluoropirimidinleri (örneğin flusitozin) içermekte olan kombinasyon ürünler de dahil olmak üzere, bir arada kullanılmamalıdır, ve 5-fluoropirimidin içeren ilaçlar ile tedaviye başlamadan önce, en az 4 haftalık intervale gözlenmelidir. Daha ileri bir önlem olarak, yakın zamanda ZONUDİN ile tedavi görmüş olan hastalarda 5-fluoropirimidin ilaçlar ile tedaviye başlamadan önce, DPD (Dihidropirimidin dehidrogenaz) enzim aktivitesi kontrol edilmelidir (Ayrıca bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

ZONUDİN, kütanöz belirtiler tam olarak ortaya çıkmış ise kullanılmamalıdır.

ZONUDİN hepatit gibi kronik karaciğer hastalıkları olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Pazarlama sonrası veriler, önerilen 7 günlük tedavinin uzatılması durumunda hepatit gelişim riskinin arttığını göstermiştir (Ayrıca bkz. Bölüm 4.8)

Bu ilaç laktöz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Flusitozin gibi diğer 5-fluoropirimidinler ile veya 5-fluorourasil ile (topikal preparatları ve kapesitabin, floksuridin, tegafur gibi ön ilaçları da dahil olmak üzere) birlikte kullanılması kontrendikedir (ayrıca bkz. Bölüm 4.3).

Fluoropirimidin toksisitesinin artmasıyla sonuçlanan bu etkileşim potansiyel olarak fataldir.

Brivudin, ana metaboliti olan bromovinil urasil (BVU) aracılığıyla, hem doğal nükleosidler (örn. timidin) hem de 5-fluorourasil (5-FU) gibi pirimidin tabanlı ilaçların metabolizmalarını düzenleyen bir enzim olan dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD)'ı irreversibl olarak inhibe eder. Enzim inhibisyonunun bir sonucu olarak, 5-FU'a aşırı maruziyet ve toksisite artışına yol açar.

Klinik deliller ZONUDİN'in terapötik kürünü (yedi gün, günde bir kez 125 mg) alan sağlıklı gönüllülerde, DPD enzim aktivitesinin tam fonksiyonel geri dönüşünün son dozdan 18 gün sonra gerçekleştiğini göstermektedir.

ZONUDİN ve 5-fluorourasil ya da kapesitabin, floksuridin, tegafur gibi diğer 5-fluoropirimidinler (ya da bu etkin maddeleri içermekte olan kombinasyon ürünler) ya da flusitosin bir arada kullanılmamalıdır ve 5-fluoropirimidin içeren ilaçlar ile tedaviye başlamadan önce, en az 4 haftalık bir ara gözlenmelidir. Daha ileri bir önlem olarak, yakın zamanda ZONUDİN ile tedavi görmüş olan hastalarda 5-fluoropirimidin ilaçlar ile tedaviye başlamadan önce, DPD enzim aktivitesi kontrol edilmelidir.

Kaza ile 5-FU veya benzeri ilaçlar ZONUDİN ile tedavi edilen hastalara uygulandığında, 5-FU toksisitesini azaltmak için agresif önlemler alınmalıdır. Hemen hospitalizasyon önerilir ve sistemik enfeksiyonlar ile dehidratasyonu önlemek için her türlü önlem alınmalıdır. 5-FU toksisite belirtileri arasında bulantı, kusma, diyare ve şiddetli olgularda stomatit, mukozit, toksik epidermal nekroliz, nötropeni ve kemik iliği depresyonu vardır.

Dopaminerjik ilaçlar ve/veya Parkinson hastalığı

Pazarlama-sonrası deneyimler, brivudin'in anti-parkinson dopaminerjik ilaçlarla olası etkileşiminin korea oluşumunu hızlandırdığını göstermiştir.

Diğer bilgiler

İlacın, karaciğer P450 enzim sistemini inhibe etmesi veya potansiyel indüksiyonu kanıtlanmamıştır.

Brivudinin yiyeceklerle alınması emilimi önemli derecede etkilememektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Bu ürün hamile kalmayı planlayan kadınlarda önerilmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrolü yöntemlerini uygulamak zorundadırlar.

Eğer hasta tedavi sırasında hamile kalırsa, ZONUDİN kesilmelidir.

Gebelik dönemi

ZONUDİN gebelikte kontrendikedir.

Hayvan deneyleri herhangi bir embriyotoksik veya teratojenik etki göstermemiştir.

Fötotoksik etkiler sadece yüksek dozlarda görülmektedir. Ancak, ZONUDİN'in insan gebeliğindeki güvenliliği belirlenmemiştir.

Laktasyon dönemi

ZONUDİN emziren annelerde kontrendikedir.

Hayvan deneyleri brivudin ve ana metaboliti bromovinilurasil (BVU)'in süte geçtiğini göstermiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Brivudin hayvanlardaki tüm üreme toksisitesi çalışmalarında test edilmiştir. Yüksek dozlarda bazı vakaların uygulama sonrasında kaybı ve yavruların viyabilitesinde azalmaya sebep olan maternal toksisite etkileri görülmüştür. Ancak önerilen terapötik dozda insan fertilitesi üzerine brivudinin etkisi saptanmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZONUDİN'in araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili bir çalışma yoktur. Araba kullanırken, makinalarla çalışırken veya ayak basacak sağlam bir yer olmadan bazı olgularda baş dönmesi ve uyuklama yaptığı göz önünde tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik profil özeti

Brivudin, klinik çalışmalarda 3900'den fazla hasta üzerinde denenmiştir. En ciddi ancak seyrek olarak ortaya çıkan reaksiyon hepatittir. Bu reaksiyon aynı zamanda pazarlama-sonrası izlem sırasında kaydedilmiştir.

İstenmeyen ilaç etkileri arasında bulunan tek yaygın reaksiyon bulantıdır (% 2.1). Diğer en sık istenmeyen ilaç reaksiyonları (yaygın olmayan ve seyrek) sinir sistemi ve psikiyatri ile ilgili bozukluklardır. Brivudin'in aynı zamanda santral sinir sistemi üzerindeki etkisi, pazarlama-sonrası izlem verilerinde de gözlenmiştir.

Deri ve subkutan doku bozuklukları bu ürünün klinik kullanımı ile ilişkilendirilmiştir, aynı zamanda pazarlama-sonrası izlem verilerinde de gözlenmiştir.

İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının rastlanma sıklığı ve tipinin, aynı sınıfa ait olan diğer nükleosit antiviral maddeler ile gerçekleştiği bilinenler ile uyumlu olduğu bulunmuştur.

İstenmeyen reaksiyonların listesi

Vücut sistemleri tarafından brivudine karşı gelişen istenmeyen ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre listelenmektedir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($> 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Granülositopeni, eozinofili, anemi, lenfositoz, monositoz

Seyrek:

Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Alerjik/ hipersensitivite reaksiyonları (periferik ödem ve dil, dudak, gözkapağı, larinks ve yüzde ödem, kaşıntı, döküntü, terlemede artış, öksürük, dispne, bronkokonstriksiyon)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan:

Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:

Uykusuzluk, anksiyete bozukluğu

Seyrek:

Halüsinasyon, konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Baş ağrısı, sersemlik, baş dönmesi, uyku hali, parestezi

Seyrek:
Disguzi, tremor
Bilinmiyor:
Denge bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek:
Kulak ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan:
Hipertansiyon
Seyrek:
Hipotansiyon
Bilinmiyor:
Vaskülit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:
Bulantı
Yaygın olmayan:
Kusma, diyare, dispepsi, abdominal ağrı, konstipasyon, flatulans

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan:
Yağlı karaciğer, hepatik enzimlerde artma
Seyrek:
Hepatit, kan bilirubin artışı
Bilinmiyor:
Akut hepatik yetmezlik

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor:
Sabit erüpsiyon, eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek:
Kemik ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan:
Halsizlik, yorgunluk, influenza-benzeri hastalık (kırgınlık, ateş, ağrı, titreme)

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Brivudin 5-fluoropirimidin sınıfı kemoterapötik ajanlarla etkileşebilir. Bu etkileşim, potansiyel fatal olup, fluoropirimidinlerin toksisitesinde artışa neden olur (Ayrıca Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

5-FU toksisitesinin belirtileri bulantı, kusma, diyare ve ağır vakalarda stomatit, mukozit, toksik epidermal nekroliz, nötropeni ve kemik iliği depresyonudur (Ayrıca Bkz. Bölüm 4.5).

Hepatotoksik etkiler hem klinik çalışmalarda hem de pazarlama-sonrası deneyimlerde ortaya çıkmıştır. Bu etkiler kolestatik veya sitolitik hepatit, kolestatik sarılık veya karaciğer enzimlerinin yükselmesini içerir. Birçok hepatit vakası 7 günlük tedavinin sonrasında 3. ve 28. gün arasında başlamıştır. Pazarlama-sonrası veriler önerilen 7 günlük tedavinin uzatılması durumunda hepatit riskinin arttığını göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon

Brivudin çocuklarda çalışılmamıştır ve endike değildir. Bundan dolayı çocuklardaki güvenlik profili bilinmemektedir.

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 0008; faks:0 312 218 3599)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

ZONUDİN ile akut aşırı doz vakası bildirilmemiştir. Doz aşımı halinde uygun şekilde semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Direkt etkili antiviraller, Reverz transkriptaz inhibitörleri dışındaki nükleozid ve nükleotidler
ATC kodu: J05AB15

ZONUDİN'in etkin maddesi olan brivudin, varisella zoster virüsünün (VZV) replikasyonunu inhibe eden en güçlü nükleosit analoglardan biridir. Özellikle VZV klinik suşları bu maddeye karşı hassastır. Virüs ile enfekte olan hücrelerde, brivudin bir seri sıralı fosforilasyon geçirir ve viral replikasyonu inhibe eden brivudin trifosfat'a dönüşür. Brivudinin, hücre içinde fosforile türevlerine dönüştürülmesi reaksiyonları, viral kodlanmış enzimler ile ve esas olarak timidin kinaz ile katalize edilir. Fosforilasyon, sadece enfekte hücrelerde gerçekleşir. Bu durum brivudinin viral hedefler açısından yüksek oranda seçiciliğini açıklamaktadır. Brivudin trifosfat, virüs ile enfekte olan hücrelerde bir kere oluştuğunda, hücre içinde 10 saatten daha uzun süre kalır ve viral DNA polimeraz ile etkileşir. Bu etkileşim viral replikasyon işlemi üzerinde güçlü bir inhibisyona neden olur. Direnç mekanizması, viral timidin kinaz (TK) enziminin eksikliğine bağlıdır. Buna karşın klinik ortamlarda, kronik antiviral tedavi ve hastanın bağışıklık sisteminin yetersizliği direnç gelişimine neden olan şartları oluşturur. Her iki durum da, belirtilen endikasyonlarda ve pozolojide gerçekleşmemektedir.

Brivudinin *in vitro* viral replikasyonu inhibe edici konsantrasyonu (IC₅₀) 0.001 µg/mL (aralık 0.0003-0.003 µg/mL)'dir. Bu miktarda brivudin, *in vitro* olarak VZV

replikasyonunu inhibe etme açısından asiklovir ve pensiklovir ile karşılaştırıldığında, yaklaşık olarak bu maddelerden 200 ile 1000 kez daha güçlüdür. Önerilen dozda (günlük 125 mg) brivudin almakta olan insanlarda, brivudin pik plazma konsantrasyonu (C_{ssmaks}) 1.7 µg/mL'dir (yani *in vitro* IC₅₀'nin 1000 katıdır) ve minimum konsantrasyon olan (C_{ssmin}) 0.06 µg/mL (yani en az IC₅₀'nin 60 katı)'ye ulaşır. Brivudin, canlı viral üreme ortamlarında çok hızlı bir şekilde etkinliğini göstermektedir ve ilaç aldıktan sonra 1 saat içinde, viral replikasyonu %50 oranında inhibe eder. Brivudin, Simian virüsü (maymunlar) veya herpes simplex virüs tip 1 (fareler ve kobaylar) ile enfekte olan deney hayvanlarında da antiviral etkinlik göstermiştir. Brivudin, herpes simplex virüs tip 1'e karşı aktiftir, ancak herpes simplex virüs tip 2'ye karşı herhangi bir anlamlı antiviral etkinliği yoktur.

ZONUDİN virüs replikasyonunu inhibe ederek herpes zoster'li hastalarda, hastalığın ilk aşamasında görülen kütanöz belirtilerin iyileşmesini hızlandırır. Brivudinin yüksek *in vitro* antiviral gücü, asiklovir ile gerçekleştirilen karşılaştırmalı klinik çalışmalarda tedavinin başlangıcından, en son veziküler oluşumun tedavisine kadar olan sürede, daha üstün klinik etkililiği ile gösterilir: Ortalama süre asiklovir (18 saat) ile karşılaştırıldığında, brivudin kullanımı ile (13.5 saat) %25 azalmıştır. Ayrıca herpes zoster tedavisi görmüş olan ve 50 yaşın üzerindeki ve immünokompetan hastalarda, asiklovir ile (hastaların %43'ü postherpetik ağrı rapor etmiştir) karşılaştırıldığında, brivudin ile (sadece hastaların %33'ü postherpetik ağrı rapor etmiştir) postherpetik ağrı oluşum riski %25 daha azdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Oral yolla ZONUDİN alımından sonra, brivudin hızlı bir şekilde emilir. Brivudinin biyoyararlanımı, önemli ilk geçiş metabolizmasından dolayı, ZONUDİN oral dozunun yaklaşık %30'udur. 125 mg oral ZONUDİN alındıktan sonra elde edilen brivudinin ortalama pik plazma konsantrasyonları, kararlı durumda 1.7 µg/ml'dir ve doz alımından bir saat sonra gerçekleşir. Yiyeceklerin alımı, brivudinin emilimini az bir miktarda geciktirir, ancak emilen toplam ilaç miktarı üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir.

Dağılım

Dağılım hacminin büyüklüğü (75 L), brivudinin dokularda yaygın bir dağılımı olduğunu göstermektedir. Brivudin belirgin olarak plazma proteinlerine (> % 95) bağlanır.

Biyotransformasyon

Brivudin, virostatik aktiviteye sahip olmayan bir metabolit olan, bromovinil urasilin (BVU) ortaya çıkmasına neden olan ve şeker kısmını ayıran enzim pirimidin fosforilaz vasıtasıyla, yaygın ve hızlı bir şekilde metabolize edilir. BVU, insan plazmasında tespit edilebilen tek metabolittir ve pik plazma konsantrasyonu, ana bileşiğinkinden 2 kat daha fazladır. BVU, daha sonra plazmada tespit edilemeyen, ancak insan idrarında bulunan temel polar metabolit olan, urasil asetik aside metabolize edilir.

Eliminasyon

Brivudin, etkin bir şekilde 240 mL/dak'lık bir total vücut klerensiyle atılır. Brivudinin terminal plazma yarı-ömrü, yaklaşık 16 saattir. Brivudin, esas olarak urasil asetik asit ve

daha polar üre benzeri bileşikler halinde, idrar ile (alınan dozun yaklaşık %65'i) elimine edilir. Değişime uğramamış olan brivudin, idrarla atılan ZONUDİN dozunun % 1'inden azını temsil etmektedir.

BVU'nun, terminal yarı-ömrü ve klerens açısından kinetik parametreleri, ana ilaç ile aynıdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

31.25 ile 125 mg arasındaki doz aralığında doğrusal kinetik gözlenmiştir.

Kararlı durum şartlarına brivudin, 5 günlük ZONUDİN dozlarından sonra ulaşmış daha sonra ilacın birikimi açısından herhangi bir belirti olmamıştır.

Yaşlı ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar

Yaşlılarda olduğu kadar, orta ile ağır derecelerdeki böbrek bozuklukları olan hastalarda (kreatinin klerensi 26-50 mL/dakika/1.73 m² vücut yüzey alanı ve <25mL/dakika/1.73 m² vücut yüzey alanı olan hastalarda) ölçülen brivudinin temel kinetik parametreleri (EAA, C_{maks} ve terminal plazma yarı ömrü) ve orta ile ağır derecede karaciğer bozuklukları olan hastalardaki (Child-Pugh Sınıf B-C) temel kinetik parametreler, kontrol deneklerinde elde edilenler ile kıyaslanabilir seviyelerdedir ve bu yüzden bu hastalarda doz ayarlamasının yapılmasına gerek yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik veriler, güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme açısından, toksisite ile ilgili gerçekleştirilen geleneksel çalışmalara dayalı olarak, ilacın insanlarda kısa süreli kullanımı açısından, özel bir tehlikenin olmadığını ortaya koymuştur.

Akut ve kronik zehirlenmenin maksimum düzeyleri ile gerçekleştirilen kısa süreli çalışmalarda, ilacın preklinik etkileri gözlenmiştir. Klinik aralığa yakın günlük ilaç alımı ile, hayvanlarda gerçekleştirilen uzun dönem çalışmalardan elde edilen verilerin, insanlarda kısa süreli tedaviler için kullanılmasının anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Tüm türlerde gerçekleştirilen preklinik çalışmalarda, toksisite açısından kullanılan hedef organ karaciğerdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Povidon (K 24-27)
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Işıktan korunmak amacıyla blisterler kutu içinde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

a) Ambalajın niteliği

Opak sert PVC film ve alüminyum folyodan oluşmuş blister.

b) Ambalajın içeriği

7 tabletli ambalaj.

35 tabletli hastane ambalajı (5 x7).

1 tabletli tanıtım numunesi ambalajı

Tüm ambalaj formları pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ulagaylar İlaç San.ve Tic. A.Ş.

Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4

Maslak Office Building Kat: 7-8

34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul

Tel.: 0212 467 11 11

Fax : 0212 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

114/64

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.09.2003

Yenileme tarihi: 08.10.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ