

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EBİTEX 10 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her film tablet ;

**Etkin madde:** 8,31 mg memantine eş değer 10 mg memantin hidroklorür,

**Yardımcı madde(ler):** 175,875 mg laktoz monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Film tabletler, beyaz veya hemen hemen beyaz renkte, oblong, ortaya doğru incelen, bikonveks yapıda ve iki yüzü çentiklidir. Tabletler eşit doz içerecek şekilde yarıya bölünebilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Orta ve şiddetli evre Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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.

EBİTEX günde bir defa ve her gün aynı saatte alınmalıdır. 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 (yarım tablet) ve bir hafta devam edilir. İkinci hafta günde 10 mg (günde bir kez bir tablet) ve üçüncü hafta günde 15 mg (günde bir kez bir buçuk tablet) kullanılır.

Dördüncü haftadan itibaren tedaviye, günde 20 mg'lık (günde 1 kez 2 tablet) önerilen idame dozu ile devam edilir.

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

*Yaşlılar:* Yapılan klinik çalışmalara göre, 65 yaş üstü hastalara önerilen doz, yukarıda anlatıldığı biçimde, günde 20 mg'dır (günde bir kez 2 tablet).

*Çocuklar ve 18 yaş altı adolesanlar:* Memantin çocuklar ve adolesanlar üzerindeki güvenilirlik ve etkinliği saptanmamıştır. Bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

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

#### **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 deksrometorfan gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bu bileşikler memantin ile aynı reseptör sistemine etki edip, advers etkilerin

(özellikle santral sinir sistemi ile ilişkili olanlar) daha sık ya da daha 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 etoborluktan vejeteryan diyete 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.

EBİTEX film tablet, yardımcı madde olarak laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi seyrek görülen kalıtsal sorunları olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

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

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

- Memantin etki şekli sebebiyle; L-dopa, dopaminerjik agonistler ve antikolinergiklerin etkileri, memantin gibi NMDA antagonistleri ile birlikte kullanıldığında artabilir. Barbitüratların ve nöroleptiklerin etkilerini azaltabilir. 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 yaklaşım ketamin ve dekstrometorfan için de geçerli olabilir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Memantin ve fenitoinin kombine kullanımının olası riskine ilişkin yayınlanmış bir tane vaka raporu bulunmaktadır.
- Amantadin ile aynı renal katyonik nakil sistemini kullanan simetidin, ranitidin, prokainamid, kinidin, kinin ve nikotin de muhtemel olarak memantin ile etkileşip, plazma düzeyinde artış riski oluşturabilir.

- Memantin, hidroklorotiazid (HCT) veya HCT'li herhangi bir kombinasyon ile birlikte kullanılırsa, HCT serum seviyesinde azalma muhtemeldir.
- 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 klirens 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 monooksijenaz, epoksit hidrolaz veya sülfasyonunu in vitro olarak inhibe etmemiştir.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi "B"dir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda memantin kullanımıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

##### **Gebelik dönemi**

Memantin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği / Fertilitite**

Üreme yeteneği üzerine bir etkisi bildirilmemiştir. Sıçanlarda insanlardaki maruz kalma limitlerine eşit ya da biraz daha fazla olan maruz kalma limitlerinde fetal büyümede azalma bildirilmiştir (*bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri*).

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

Orta ve şiddetli Alzheimer hastalığı genellikle araba kullanma performansının veya makine kullanma yeteneğinin azalmasına neden olabilir. Buna ilave olarak, memantin reaktiviteyi değiştirebilir. Bu nedenle ayaktan tedavi gören hastaların, araba veya 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), hipertansiyon (% 4.1-% 2.8).

Aşağıdaki tabloda listelenen advers ilaç reaksiyonları memantinın klinik çalışmalarından ve tıbbın hizmetine sunumundan itibaren toplanmıştır. Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler ciddiyetteki azalmaya göre sunulmuştur.

Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Sersemlik hali
	Yaygın olmayan	Yürüyüş anormaliği
	Çok seyrek	Nöbetler
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Kabızlık
	Yaygın olmayan	Kusma
	Bilinmiyor	Pankreatit <sup>2</sup>
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Mantar enfeksiyonları
Kardiovasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon
	Yaygın olmayan	Venöz tromboz/tromboembolizm
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın olmayan	Yorgunluk
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Uyuklama hali
	Yaygın olmayan	Konfüzyon
	Yaygın olmayan	Halüsinasyon <sup>1</sup>
	Bilinmeyen	Psikotik reaksiyonlar <sup>2</sup>

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre şu esaslar kullanılarak sınıflandırılmaktadır: 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).

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

<sup>2</sup> Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen izole durumlar.

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. İlacı 140 mg'ın altında veya bilinmeyen dozda alan hastalar, 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 dönüşün durdurulması), idrarın asitleştirilmesi, zorunlu diürez uygun olan şekilde kullanılmalıdır.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antidemans ilaçları, ATC kodu: N06DX01

Özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki glutamaterjik nörotransmisyon fonksiyon bozukluğunun, nörodejeneratif demansta semptomların ortaya çıkması ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu dair gittikçe artan kanıtlar mevcuttur.

Memantin; voltaj-bağımlı, orta afiniteli ve kompetitif olmayan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. Patolojik olarak yükselmiş, nöron işlev kaybına yol açabilen, glutamat tonik seviyelerinin 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, memantin kötüye gidişi önleyici etkisinin, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (% 21 ve % 11,  $p<0.0001$ ).

## 5.2. Farmakokinetik 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, 70-150 ng/ml (0.5-1  $\mu$ mol) arasında kişiden kişiye büyük değişim gösteren sabit durum plazma konsantrasyonları ile sonlanmıştır. 5-30 mg'lık günlük dozlar alındığında, ortalama beyin omurilik sıvısı (BOS)/serum oranı 0.52 olarak hesaplanmıştır. Dağılım hacmi yaklaşık 10L/kg'dır. Memantin % 45'i plazma proteinlerine bağlanır.

*Biyotransformasyon:* İnsanlarda dolaşımdaki memantinle ilişkili maddelerin % 80'i ana bileşik biçimindedir. İnsanlardaki ana metabolitler 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. Sitokrom P450 enzimlerinin katalizlediği metabolizma *in vitro* olarak tespit edilmemiştir.

Oral yoldan alınan <sup>14</sup>C-memantin ile ilgili 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, toplam klirens ( $Cl_{tot}$ ) 170 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> dir ve toplam renal klirensin bir kısmı tübüler sekresyon ile sağlanır.

Renal klirens, muhtemelen katyon nakil proteinleri vasıtasıyla, tübüler reabsorpsiyonu da içerir. Memantin renal eliminasyon hızı alkali idrar koşullarında 7-9 faktör azaltılabilir (*bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*). İdrar alkalizasyonu, diyetteki köklü değişim (örneğin etoburluktan vejetaryen diyeteye geçiş gibi) veya alkalizan mide tamponlarının çok miktarda alınması sonucu oluşabilir.

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

*Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi:* Günde 20 mg memantin dozunda, beyin omurilik sıvısı (BOS) seviyeleri memantin frontal kortekste 0.5 µmol olan  $k_i$  değerini ( $k_i$  = inhibisyon sabiti) karşılamaktadır.

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

Sıçanlarda yapılan kısa dönem çalışmalarında, memantin benzeri diğer NMDA-antagonistleri gibi, sadece çok yüksek düzeyde serum konsantrasyonlarına neden olan dozlardan sonra, nöronal vakuolizasyon ve nekroz (Olney lezyonları) oluşturmuştur. Ataksi ve diğer prelinik 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, oküler değişiklikler gözlemlenmiştir, fakat bu durum maymunlarda görülmemiştir. Memantin ile yapılan klinik çalışmalarda, özgün oftalmoskopik incelemeler, herhangi bir oküler değişikliği ortaya koymamıştır.

Lizozomlarda memantin birikimine bağlı olarak, pulmoner makrofajlardaki fosfolipidoz, kemirgenlerde gözlemlenmiştir. Bu etki, katyonik amfifilik özellikteki diğer ilaçlarla da görölmektedir. Bu birikme ile akciğerlerde görölen vakuolizasyon arasında bir ilişki olması olasıdır. Etki, kemirgenlerde, sadece yüksek dozlarda görölmektedir. 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 görölmüştür.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal silikon dioksit

Talk

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit

Hipromelloz

Polietilen glikol

Polisorbat 80

### **6.2 Geçimsizlikler**

Yoktur.

### **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**

Alüminyum folyo – Şeffaf PVC blister

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

Özel bir gereklilik yoktur.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ad :Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Adres :Akpınar Mah. Fatih Cad. No:17  
Samandıra-Sancaktepe / İSTANBUL

Telefon :(0216) 398 10 63 -4 hat

Faks :(0216) 419 27 80

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

30.11.2010 – 226/96

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

İlk ruhsat tarihi: 30.11.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**