

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CREBROS® 0,5 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml oral çözelti için:
Levosetirizin dihidroklorür 0,5 mg

Yardımcı maddeler:

| | |
|-----------------------|----------|
| Propilen glikol | 200 mg |
| Sodyum sakarin | 1 mg |
| Sodyum asetat | 4,2 mg |
| Sorbitol (E420) | 600 mg |
| Metil paraben (E218) | 1,350 mg |
| Propil paraben (E216) | 0,150 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti.
Renksiz ve berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CREBROS®, 2 yaşın üzerindeki hastalarda, alerjik rinit (intermittan/persistan veya mevsimsel/perennial) ve kronik idiyomatik ürtiker ile ilişkili semptomların giderilmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

2-6 yaş arası çocuklarda: Önerilen günlük doz 2,5 mg (5 ml), 2 kez 1,25 mg (2,5 ml) olarak alınmalıdır.

2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması sebebiyle, bu popülasyonda kullanılması önerilmez ("4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız).

6-12 yaş arası çocuklarda: Önerilen günlük doz 5 mg'dır (10 ml çözelti).

12 yaş ve üzeri ergenler ile yetişkinler: Önerilen günlük doz 5 mg'dır (10 ml çözelti).

Yaşlılar: Önerilen günlük doz 5 mg'dır (10 ml çözelti).

Orta-ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması önerilir ("Böbrek/Karaciğer yetmezliği" bölümüne bakınız).

İntermittan alerjik rinit (haftada 4 günden az ya da 4 haftadan kısa süren belirtiler) hastalığa ve öyküye göre tedavi edilir; belirtiler geçtiğinde tedavi kesilebilir ve belirtiler tekrar görüldüğünde tedaviye yeniden başlanabilir. Persistan alerjik rinit durumunda (haftada 4 günden fazla ve 4 haftadan uzun süren belirtiler), hastanın alerjenlere maruz kaldığı dönem boyunca tedavinin sürdürülmesi önerilir.

Uygulama şekli: Uygun hacimdeki oral çözelti, kutu içerisinde bulunan plastik ölçek yardımıyla ölçülmeli, kaşığa veya bir bardak su içine dökülmelidir. Oral çözelti seyreltildikten hemen sonra ağızdan alınmalıdır; yemeklerle birlikte veya yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Doz aralıkları kişinin böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir. Aşağıdaki tablo kullanılır ve tabloda belirtildiği şekilde doz ayarlaması yapılır. Bu doz tablosunu kullanmak için, hastanın kreatinin klerensi (CL_{cr}) ml/dakika olarak hesaplanmalıdır. CL_{cr} ml/dakika değeri, serum kreatinin (mg/dl) değeri aşağıdaki formüle koyularak hesaplanır:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin değeri (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ [kadınlar için]})$$

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu olan Hastalarda Doz Uyarlanması:

| Grup | Kreatinin klerensi (ml/dakika) | Dozaj ve sıklığı |
|---|-----------------------------------|------------------------|
| Normal | ≥ 80 | Günde bir kez 5 mg |
| Hafif | 50-79 | Günde bir kez 5 mg |
| Orta | 30-49 | İki günde bir kez 5 mg |
| Ağır | < 30 | Üç günde bir kez 5 mg |
| Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda | < 10 | Kontrendike |

Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda doz, hastanın renal klerensi ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak bireysel olarak ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan çocuklar için spesifik veri bulunmamaktadır.

Sadece karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Karaciğer ve böbrek yetmezliği bir arada olan hastalarda doz ayarlanması önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

CREBROS®'un 2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması sebebiyle, bu popülasyonda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

“Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi” ve “Böbrek/Karaciğer yetmezliği” bölümlerine bakınız.

4.3 Kontrendikasyonlar

CREBROS[®], herhangi bir piperazin türevi, metil paraben, propil paraben veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 10 ml/dakika'nın altında) olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Alkol ile birlikte alındığında dikkatli olunması önerilir (“4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri” bölümüne bakınız).
- Metil paraben ve propil paraben mevcudiyeti alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebep olabilir.
- CREBROS[®], sorbitol içerir: Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı problemi olan hastalar kullanmamalıdır.
- Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol'den daha az sodyum ihtiva eder; eşik değerinin altında olması nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.
- 2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması sebebiyle, bu popülasyonda kullanılması önerilmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Levosetirizin ile yapılmış etkileşim çalışması yoktur (CYP3A4 indükleyiciler ile yapılan bir çalışma da yoktur). Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizin ile yapılan çalışmalarda, klinikte anlamlı advers etkileşimlerin (psödoefedrin, simetidin, ketokonazol, eritromisin, azitromisin, glipizid ve diazepam ile) olmadığı gösterilmiştir. Teofilin (günde bir kez 400 mg) ile yapılan çok dozlu bir çalışmada setirizin klerensinde küçük bir azalma (%16) gözlenmiş; ancak setirizin ile birlikte uygulandığında teofilinin dağılımı değişmemiştir. Levosetirizin, gıdalar ile birlikte alındığında emilim hızında azalma olmasına karşın emilim miktarı değişmemektedir.

Rasemat setirizinin alkolün etkisini artırmadığı gösterilmiş olsa da, hassas hastalarda, alkol veya diğer Santral Sinir Sistemi depresanlarının setirizin veya levosetirizin ile birlikte eşzamanlı kullanımının, santral sinir sistemi üzerine etkisi olabilir.

Ritonavir (günde iki kez 600 mg) ve setirizin (günde 10 mg) ile yapılan bir çoklu doz çalışmasında, setirizine maruziyet yaklaşık %40 artmış, setirizin ile birlikte uygulandığında ritonavirin dağılımı hafifçe azalmıştır (-%11).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar CREBROS[®] ile tedavi edilebilir. CREBROS[®]'un oral kontraseptiflerle eş zamanlı kullanımının kontrasepsiyon etkinliğini azaltması beklenmez.

Gebelik dönemi

CREBROS[®] için gebelikte kullanım ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki bildirilmemiştir.

Ancak, gebe kadınlarda yeterince çalışma yapılmamıştır.

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Setirizin insan sütüne geçmektedir.

Emziren kadınların kullanması önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, levosetirizinin fertiliteye bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, levosetirizinin önerilen dozlarda kullanıldığında zihinsel dikkati, reaksiyonları veya araç kullanma yeteneğini olumsuz etkilediğine dair herhangi bir bulgu ortaya çıkmamıştır.

Ancak, levosetirizin kullanan bazı hastalarda somnolans, yorgunluk ve asteni görülebilir. Bu nedenle, araç kullanması gereken, potansiyel olarak tehlikeli aktivitelerde bulunan veya makine kullanmak zorunda olan hastalar, ilaca verdikleri yanıtı dikkate almalı, dikkatli olmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

12-71 yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan terapötik çalışmalarda, levosetirizin 5 mg grubundaki hastaların %15,1'inde, plasebo grubundaki hastaların %11,3'ünde en az bir advers ilaç reaksiyonu görülmüştür.

Terapötik çalışmalarda, advers olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakanların oranı, levosetirizin 5 mg ile %1,0 (9/935); plasebo ile %1,8 (14/771) idi.

Levosetirizin ile yapılan klinik çalışmalarda 935 gönüllü, tavsiye edilen 5 mg'lık günlük dozu almıştır. Levosetirizin 5 mg ya da plasebo alan hastalarda elde edilen bu verilerde, %1 ya da daha fazla oranda (yaygın: $\geq 1/100$, $\leq 1/10$) aşağıdaki advers ilaç reaksiyon insidansları bildirilmiştir:

Bu reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre verilmektedir:

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 hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar

Yaygın: Halsizlik

Yaygın olmayan: Asteni

Somnolans, yorgunluk ve asteni gibi sedatif advers ilaç reaksiyonlarının tamamı, levosetirizin 5 mg'da (%8,1) plaseboya göre (%3,1) daha siktir.

Metil paraben ve propil paraben alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebep olabilir.

Klinik çalışmalarda bildirilen ve yukarıda listelenen advers reaksiyonlara ilaveten, ilacın pazara sunulmasını takiben aşağıda listelenen advers etki vakaları çok seyrek bildirilmiştir.

Başışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Agresyon, ajitasyon, halüsinasyon, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Konvülsiyon

Göz hastalıkları:

Çok seyrek: Görme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Palpitasyonlar, taşikardi

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Dispne

Gastro-intestinal bozukluklar

Çok seyrek: Bulantı

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, sabit ilaç erüpsiyonu, kaşıntı, döküntü, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Kas ağrısı (miyalji)

Tetkikler

Çok seyrek: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımının belirtileri yetişkinlerde uyuşukluk; çocuklarda ise önce ajitasyon ve huzursuzluk, ardından da uyuşukluk olabilir.

Tedavi:

CREBROS®'un bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

Doz aşımı söz konusuysa, semptomatik veya destekleyici tedavi önerilir. İlaç aldıktan sonra kısa bir süre geçmişse, mide lavajı düşünülmelidir. CREBROS®, hemodiyaliz ile etkili bir şekilde atılamaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Sistemik antihistaminik, piperazin türevi, ATC kodu: R06AE09

Etki mekanizması

CREBROS®, setirizinin (R) enantiyomeri, güçlü ve selektif bir periferik H₁-reseptör antagonistidir.

Bağlanma çalışmaları, levosetirizinin insan H₁-reseptörlerine yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir (K_i= 3,2 nmol/l). Levosetirizinin afinitesi, setirizininkinin (K_i=6,3 nmol/l) iki katıdır. Levosetirizin, 115 ± 38 dakikalık bir yarılanma ömrü ile H₁-reseptörlerinden ayrılır. Tek uygulama sonrasında, levosetirizinin reseptör tutma oranı 4 saatte %90, 24 saatte %57'dir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakodinamik çalışmalar, yarı dozda levosetirizinin, hem deride hem de burunda setirizin ile eşdeğer aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Farmakodinamik Etkiler

Levosetirizinin farmakodinamik aktivitesi randomize, kontrollü çalışmalarda incelenmiştir: Levosetirizin 5 mg, desloratadin 5 mg ve plasebonun, histamin ile indüklenen kabarıklık ve kızarıklıklar üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, plasebo ve desloratadin ile karşılaştırıldığında levosetirizin tedavisi kabarıklık ve kızarıklık oluşumunu, ilk 12 saatte en yüksek olup 24 saat süren etki ile, anlamlı derecede (p<0,001) azaltmıştır.

Alerjene maruziyet testi odası modelinde yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, polen ile indüklenen belirtilerin kontrolünde, levosetirizin 5 mg'ın etki başlangıcı, ilaç alımından 1 saat sonra gözlenmiştir.

In vitro çalışmalarda ("Boyden Chamber" ve hücre tabaka teknikleri), levosetirizinin eotaksin ile indüklenen, cilt ve akciğer hücreleri arasından, eozinofil transendotelial migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. *In vivo* (skin chamber tekniği ile), 14 yetişkin hastada yapılan farmakodinamik deneysel bir çalışmada, polen ile indüklenen reaksiyonunun ilk 6 saatinde, plaseboya kıyasla, levosetirizin 5 mg'ın 3 ana inhibitör etkisi saptanmıştır: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1 (VCAM-1) salıverilmesinin inhibisyonu, vasküler permeabilitenin modülasyonu ve eozinofil toplanmasında azalma.

Mevsimsel alerjik rinit, pereniyal alerjik rinit ya da persistan alerjik rinitli yetişkin hastalarda yapılan çok sayıda çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, levosetirizinin etkililiği ve güvenliliği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, levosetirizinin, alerjik rinitin, nazal obstrüksiyon dahil, tüm belirtilerini önemli derecede iyileştirdiği gösterilmiştir.

Persistan alerjik rinitli (belirtilerin haftada 4 gün ve en az 4 ardışık hafta sürmesi) ve ev tozu akarlarına ve çim polenine karşı duyarlı olan 551 yetişkin hastada (levosetirizin kullanan 276 hasta dahil) yapılan 6 aylık klinik çalışmada, 5 mg levosetirizinin, tüm çalışma süresi boyunca taşifilaksi gelişmeden, alerjik rinit toplam semptom skorunu azaltmakta plaseboya göre klinik ve istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Tüm çalışma boyunca, levosetirizinin hastaların yaşam kalitesini anlamlı şekilde iyileştirdiği görülmüştür.

Levosetirizin tabletlerin pediatrik güvenilirlik ve etkililiği, sırasıyla, mevsimsel ve pereniyal alerjik rinit şikayeti olan 6-12 yaş arası hastaların katıldığı iki plasebo kontrollü klinik çalışmada araştırılmıştır. Her iki çalışmada da levosetirizin belirtileri anlamlı ölçüde düzeltilmiş ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmıştır.

Kronik idiyopatik ürtikerli, 166 hastayı içeren, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, 6 hafta boyunca günde bir kez 85 hastaya plasebo, 81 hastaya ise levosetirizin 5 mg verilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, levosetirizin tedavisi, ilk haftada ve tüm tedavi dönemi boyunca kaşıntı şiddetini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi ile değerlendirildiğinde, levosetirizin, plasebo ile karşılaştırıldığında hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde daha fazla iyileşme sağlamıştır.

Histamin ile indüklenen deri reaksiyonlarına etkisi, plazma konsantrasyonlarına bağımlı değildir.

EKG'lerde levosetirizinin QT aralığı üzerine etkisi görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Levometirizinin farmakokinetiği, denekler arası değişkenliği düşük, doz ve zamandan bağımsız olarak doğrusaldır. Farmakokinetik profili, tek enantiyomer veya setirizin olarak verildiğinde aynıdır. Emilim ve atılım sürecinde hiçbir kiral inversiyon olmaz.

Emilim: Levometirizin, oral yolla alındığında hızla ve büyük oranda emilmektedir. Yetişkinlerde, plazma doruk konsantrasyonlarına dozdan 0,9 saat sonra ulaşılmaktadır. Kararlı duruma iki gün sonra ulaşılır. Tek ve tekrarlanan günde bir kez 5 mg'lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları, sırasıyla 270 ng/ml ve 308 ng/ml'dir. Emilim miktarı dozdan bağımsızdır ve gıdalar ile birlikte alındığında değişmez fakat doruk konsantrasyonu azalır ve gecikir.

Dağılım: Levometirizinin insanlarda doku dağılımına ve kan-beyin-engelini aşmasına dair bilgi bulunmamaktadır. Sıçan ve köpeklerde, en yüksek doku konsantrasyonu karaciğer ve böbreklerde, en düşük olanı ise santral sinir sistemi kompartmanında saptanmıştır.

İnsanlarda, levometirizin plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Levometirizinin dağılım hacmi 0,4 l/kg olduğundan, dağılımı sınırlıdır.

Biyotransformasyon: İnsanlarda levometirizin biyotransformasyon oranı dozun %14'ünden azdır ve bu nedenle genetik polimorfizmden veya enzim inhibitörlerinin eş zamanlı alımından kaynaklanan farkların ihmal edilebilir olması beklenmektedir. Metabolik yollar, aromatik oksidasyonu, N- ve O- dealkilasyonu ve taurin konjugasyonunu kapsar. Dealkilasyon yollarında birincil olarak CYP 3A4 ile düzenlenirken; aromatik oksidasyon, çoklu ve/veya tanımlanmamış CYP izoformlarını içerir. Levometirizin 5 mg oral doz ile ulaşılan doruk konsantrasyonların üstünde bile 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 CYP izoenzimlerinin aktiviteleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Düşük metabolizması ve metabolik inhibisyon potansiyelinin olmamasından dolayı, levometirizinin diğer maddelerle, diğer maddelerin de levometirizin ile etkileşimi beklenmez.

Eliminasyon: Yetişkinlerdeki plazma yarılanma süresi, $7,9 \pm 1,9$ saattir. Küçük çocuklarda yarılanma ömrü daha kısadır. Yetişkinlerde ortalama görünür toplam vücut klerensi 0,63 ml/dk/kg'dır. Levometirizin ve metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu idrardır, dozun ortalama %85,4'ü, idrarla vücuttan atılırlar. Dozun sadece %12,9'u dışkı yoluyla atılmaktadır. Levometirizin hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyonla vücuttan atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Levometirizin, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

İrk: İlacın emilim ve biyotransformasyon özelliklerine bakılarak hastanın etnik orijininin levometirizinin farmakokinetik parametreleri üzerine bir etkisinin olmayacağı beklenir.

Cinsiyet: Levometirizin doruk plazma konsantrasyonları ve total emilimi erkeklere kıyasla kadınlarda yaklaşık %20 ve %15 daha yüksektir. Genellikle, yarılanma ömrü kadınlarda (7,1 saat), erkeklere (8,6 saat) göre kısmen daha kısa olma eğilimindedir. Bununla birlikte, vücut ağırlığına göre ayarlanmış klerensler kadınlarda (0,67 ml/dakika/kg) erkeklerdekine (0,59 ml/dakika/kg) benzerdir. Bu farklar klinik olarak anlamlı değildir ve bu nedenle benzer günlük dozlar ve dozlama aralıkları kadına ve erkeğe uygulanabilir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği olan hastalar: Levometirizinin vücuttan görünen temizlenmesi ile kreatinin klerensi arasında bir korelasyon vardır. Bu yüzden, levometirizinin alım aralıklarının, orta ve ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klerensine göre ayarlanması önerilir. Anurik son evre böbrek hastası olan gönüllülerde, toplam vücut klerensi, normal gönüllülerle karşılaştırıldığında yaklaşık %80 azalmaktadır. Standart 4 saatlik bir hemodiyaliz sırasında atılan levometirizin miktarı <%10'dur.

Pediyatrik hastalar: Levometirizinin 2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması sebebiyle, bu popülasyonda kullanılması önerilmez.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik öncesi verilerde, geleneksel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi, genotoksisite veya karsinojenisite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için herhangi bir özel tehlike ortaya çıkmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Sorbitol (%70 non-kristalize) (E420)
- Gliserin
- Propilen glikol
- Sodyum sakarin
- Sodyum asetat
- Asetik asit
- Metil paraben (E218)
- Propil paraben (E216)
- Muz esansı
- Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler:

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü:

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ambalajı içinde saklanmalıdır. Şişe açıldıktan sonra 25°C'de saklanmalı ve 3 ay içinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Pilver proof kapaklı 200 ml'lik bal rengi cam şişede, plastik ölçeği ile birlikte sunulur.

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

Kullanılmamış ürünler yada artık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

BERKSAM İLAÇ TİC. A.Ş
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No:16
34382 Şişli- İSTANBUL
Tel no : (0212) 220 64 00
Faks no : (0212) 222 57 06

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

228/75

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 29.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi : ---

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
