

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DERMAN Kaşe

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** 300 mg parasetamol, 100 mg propifenazon, 50 mg kafein

**Yardımcı madde(ler):** Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kaşe

Sarımsı beyaz, kokusuz, tatsız, toz içeren kaşe

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Hafif ve orta şiddetli ağrıların semptomatik tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Erişkinler: bir seferde 1-2 kaşe

Gerektiğinde 24 saat içinde üç tek doza kadar alınabilir

Hekim önerisi yoksa 3 ardışık günden fazla kullanılmamalıdır.

Ağrı süresi 5 günü aşar ya da ateş 3 günden fazla sürerse ya da artarsa ve /veya başka belirtiler ortaya çıkarsa doktor veya eczacıya danışmadan tedaviye devam edilmemelidir. Alkol alan kişilerde hepatoksisite riski nedeniyle, günlük alınan parasetamol dozunun 2 gramı aşmaması gerekir.

##### **Uygulama şekli:**

DERMAN alınmadan önce 1-2 saniye suya daldırılır, dil üzerine koyulur ve bir bardak su ile birlikte yutulur.

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

DERMAN, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Hafif ve orta şiddette böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

DERMAN, bebeklere ve 12 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir.

12-16 yaş arası adolesanlar: bir seferde 1 kaşe

Gerektiğinde 24 saat içinde üç tek doza kadar alınabilir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik hastalar için özel bir doz uygulaması gerekmemektedir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

DERMAN aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Pirazolon ve ilgili bileşiklere (fenazon, propifenazon, aminofenazon, metamizol içeren ilaçlara) karşı alerji, Fenilbutazon içeren bileşiklere karşı alerji
- Parasetamol, asetilsalisilik aside karşı bilinen aşırı duyarlılık veya kafeine karşı bilinen alerji
- Kalıtsal glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği (hemolitik anemi ile bulgu veren)
- Akut hepatik porfiriya
- Bebekler ve 12 yaşından küçük çocuklarda
- 10 günden uzun süren ağrılarda
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.

Kronik günlük dozlarda ve akut yüksek dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Aşağıdaki durumlarda özel önlem alınmalıdır (dozun azaltılması ve/veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması):

- Gilbert Sendromu (glukuronil transferaz eksikliğine bağlı düzensiz selim ikter)
- Hematopoietik disfonksiyon

Hasta, doktor tarafından başka şekilde belirtilmedikçe ağrı kesicilerin düzenli olarak uzun süreli kullanılmaması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Baş ağrısının tedavisi amacıyla sürekli ağrı kesici kullanılması, kronik baş ağrılarına neden olabilir.

Parasetamolün aşırı dozunda, doza bağlı olarak hepatik nekroz görülebilir. 12-48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir, protrombin zamanı uzayabilir. Ancak, klinik semptomlar dozun alınmasından 1-6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.

10 g'ın üzerinde alınması durumunda toksisite görülmesi muhtemeldir.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol içeren ağrı kesicilerin uzun süreli kullanımı sonucunda ortaya çıkan birikim, nadir vakalarda analjezik nefropatisi ve büyük ölçüde geriye dönüşsüz bir böbrek yetmezliğinin ortaya çıkmasına yol açabilir.

Parasetamol içeren diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Astım, kronik rinit ve kronik ürtikeri olan ve özellikle diğer antiinflamatuvar ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Duyarlı kişilerde, propifenazon ve parasetamol içeren ilaçlarla nadiren astım krizleri ve anaflaktik şok bildirilmiştir.

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

##### **Parasetamol :**

Bireysel reaksiyonlar önceden tahmin edilemeyeceğinden, diğer analjeziklerle olduğu gibi DERMAN tedavisi sırasında alkol kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Bazı hipnotikler, anti epileptik ilaçlar (örneğin fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin) ve rifampisin gibi karaciğer mikrozomal enzim aktivitesini uyaran ilaçların aynı anda kullanılması, parasetamolün normal olarak zararlı olmayan dozlarda bile karaciğer üzerindeki toksik etkisini artırabilir. Bu, aynı zamanda alkol için de geçerlidir.

Mide boşalması, örneğin propantelin vb. etkenlerle yavaşlatıldığında, parasetamolün emilim hızı azalabilir ve etkinin ortaya çıkma süresi uzayabilir. Metoklopramid verildiğinde olduğu gibi mide boşalması hızlandırıldığında ise emilim hızı daha yüksektir.

Kloramfenikol ile birlikte kullanıldığında bu ilacın atılımı uzayabilir ve toksik etki tehlikesi artabilir.

Metoklopramid ile birlikte kullanıldığında emilim hızı artar.

Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimlerin klinik sonuçları henüz bilinmemektedir. Bu nedenle oral antikoagülan tedavisi altında olan hastalar tarafından uzun süreli ve düzenli parasetamol kullanımı doktor kontrolü altında yapılmalıdır.

Nötropeni sıklığı, parasetamol ve AZT (zidovudin) birlikte kullanıldığında daha yüksektir. DERMAN, bu nedenle, AZT ile birlikte ancak doktorun görüşü alındıktan sonra kullanılmalıdır.

Benzodiazepin gibi geniş spektrumlu maddeler ile önceden tahmin edilemeyen farklı etkileşimler görülebilir.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum* –sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün absorpsiyon hızı azalabilir.

#### Kafein:

Teorik olarak mümkün olsa da, kafeinin, parasetamol gibi analjeziklere bağımlılık potansiyelini artırdığına ilişkin klinik bir kanıt bulunmamaktadır.

Kafein, barbitüratlar, antihistaminikler vb. gibi birçok sedatif maddenin antagonistidir. Kafein, sempatomimetikler, tiroksin vb. gibi maddelerin neden olduğu taşikardiyi artırır.

Oral kontraseptifler, simetidin ve disülfiram kafein metabolizmasını yavaşlatır; barbitüratlar ve sigara ise hızlandırır. Kafein, teofilinin eliminasyonunu azaltır.

Kafein, efedrin gibi maddelerin bağımlılık yaratıcı etkilerini artırır. Bazı giraz inhibitörlerinin birlikte verilmesi, kafein ve onun metabolizma ürünü olan paraksantin atılım süresinin uzamasına yol açabilir.

#### Propifenazon:

Propifenazonla ilgili herhangi bir etkileşim bilgisi bulunmamaktadır.

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

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve - veya / embriyonal / fetal gelişim / ve - veya / doğum / ve - veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DERMAN, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Gebelik dönemi**

Parasetamol - Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik etki olduğuna dair kanıt bulunmamıştır. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda doğmamış bebek üzerinde de yan etki olduğuna dair bir belirtiye rastlanmamıştır. Ancak insanlar üzerinde yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Propifenazon - Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik ya da embriyotoksik etki olduğuna dair kanıt bulunmamıştır. Ancak gebeler üzerinde yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır.

DERMAN kullanımı gebelere önerilmemektedir. Ancak hekimin ilacın yararının, potansiyel riski hakkı göstereceğine inandığı durumlarda kullanılabilir.

### **Laktasyon dönemi**

Kafein plasentayı aşabilir ve anne sütüne geçebilir. DERMAN kullanımı emziren annelere önerilmemektedir. Ancak hekimin ilacın yararının, potansiyel riski haklı göstereceğine inandığı durumlarda kullanılabilir.

### **Üreme Yeteneği/Fertilite**

Bazı çalışmalarda NSAİ (Nonsteroidal antiinflamatuvar) ilaçların ve kafeinin fertilite üzerine engelleyici etkisi olduğu rapor edilmekle birlikte kesin sonuca varılmamıştır.

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

DERMAN'ın araç ve makine kullanımını olumsuz etkileme ihtimali düşüktür.

Parasetamol bazı hastalarda baş dönmesi veya somnolans yapabilir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

DERMAN'ın içindeki bileşenler nadiren alerjik reaksiyonlara (deri döküntüleri, ürtiker) yol açmıştır. Az sayıda vakada pruritus, eritem, ürtiker, anjioödem, dispne veya astım gibi belirtilerle ortaya çıkan aşırı duyarlık reaksiyonlarıyla karşılaşmıştır. Nadir olarak anafloktoid reaksiyon ve anafloktik şok vakaları bildirilmiştir. Parasetamol ve propifenazon kullanımı ile ilişkili olarak bazı trombositopeni, lökopeni, agranülositoz ve pansitopeni vakaları bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir.

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)

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Enfeksiyon (%2.9)

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Agranulositoz, trombositopeni (izole bildirimler)

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Erupsiyon, ürtiker

Sıklık bilinmiyor: Bronkospazm\*, anafilaktik şok, alerji testi pozitif\*\*, immun trombositopeni

\* Bronkospazm: Asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastaların %20'sinde görülür.

\*\*Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle ilişkili alerjik semptomları (erupsiyon, ürtiker, anafilaksi) olan hastaların %15.5' unda pozitifdir.

Çok seyrek: Lyell sendromu, Stevens Johnson sendromu (izole bildirimler)

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı(%5.1), Baş dönmesi(% 3.58), Uyuklama (%6.97), Parestezi (%5.4)

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Denge bozukluğu (%1)

**Vasküler hastalıklar**

Çok seyrek: Purpura

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Üst solunum yolları enfeksiyonu (%2.7)

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı (%2.3), Diyare (%4.7), Dispepsi (%2.3), Flatulans (%2.3), Karın ağrısı (%3.9), Konstipasyon (%3.9), Kusma (%7.8)

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama (%0.13)

**Hepato-biliyer hastalıklar**

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde (%17.4)

Yaygın: ALT üst sınırın 1.5 katı (%4.2)

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Yüz ödemi (%4.5)

Yaygın olmayan: Periferik ödem (%1)

Çok seyrek: Ateş, Asteni

**Cerrahi ve Tıbbi Prosedürler**

Yaygın olmayan: Post-tonsillektomi kanaması (%0.5)

Yaygın: Post-ekstraksiyon (3.azı dışı) kanaması (%3.3)

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Yetişkinlerde 10 g'dan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. <sup>14</sup>C-aminopirinden sonra <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarı ömür, veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir. Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Nadiren, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut

pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alınımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

**Semptom ve belirtiler:**

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alınımı takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

**Tedavi:**

Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle hepatoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alınımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alınımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir. Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşliğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Analjezik-Antipiretik

ATC kodu: N02BE51

**Etki mekanizması**

DERMAN, her ikisi de analjezik ve antipiretik özellikleri olan parasetamol ve propifenazon ile düşük dozda kafein içerir. Hayvan deneylerinde 5:3 oranında kombine edilmiş parasetamol ve propifenazonun akut toksik etkisinin, bu iki bileşiğin tek tek verilmesinden daha düşük olduğu görülmüştür. Bu kombinasyonun analjezik etkisi 30 dakika içinde başlar ve birkaç saat (3-4 saat boyunca) devam eder.

Parasetamol: Parasetamolün asıl etkisini, santral etkili prostaglandin sentezinin inhibisyonunu sağlayarak yaptığına inanılmaktadır. Prostaglandin sentezi inhibisyonunun, analjezik ve antipiretik etki sağladığı düşünülmektedir.

Propifenazon: Nonsteroid antiinflamatuar ajan olarak, izomeraz redüktaz enzimine etki ederek PGE2 ve PGF2-alfa üretimini inhibe ettiği düşünülmektedir. Analjezik etki santral ya da periferik olabilir. Propifenazonun hipotalamus ısı regülasyon merkezini etkileyerek ateşi düşürdüğü kanıtlanmıştır.

Kafein: Kafein, prostaglandin sentezinin inhibisyonunda artış olabileceği düşünülen ancak tam olarak açıklanamayan bir mekanizma ile parasetamolün analjezik etkisini artırmaktadır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Parasetamol:

#### Emilim:

İnsanda oral uygulamadan sonra parasetamol hızla ve tamamen emilir.

#### Dağılım:

En yüksek serum konsantrasyonlarına 30-90 dakika sonra ulaşılır. 300 mg parasetamol alındıktan 32±18 dakika ( $t_{max}$ ) sonra 4.3±1.7 um/ml ( $C_{max}$ ) pik serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Tahmini dağılım hacmi 0.95 L/kg'dır. Kan, plazma ve tükürüğe ulaşan parasetamol konsantrasyonları birbirine yakındır. Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyon ise plazma konsantrasyonunun yarısı kadardır. Yağ dokularına düşük konsantrasyonda ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanma yüzdesi düşüktür.

#### Biyotransformasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamol glukronik asit (%60) ve sülfirik asit (%35) ile karaciğerde konjugasyona uğrar. Genellikle, hepatik sitokrom P450 enzimleri (CYP2E1 ve CYP3A4) ile metabolize edilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde parasetamolün metabolizması yavaşlayabilir.

#### Eliminasyon:

DERMAN alındığında parasetamolün ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 2.3±0.5 saattir. Parasetamolün tamamı, primer olarak inaktif glukronid ve sülfat konjugatları şeklinde 24 saat içinde idrarla atılır. Çocuklarda eliminasyon yarılanma ömrü yetişkinlere göre daha kısadır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde parasetamolün atılımı yavaşlayabilir.

Propifenazon:

#### Emilim:

Oral uygulamayı takiben propifenazon hızla ve tamamen emilir.

#### Dağılım:



Pik plazma düzeylerine yaklaşık 30 dakika sonra ulaşılır. 300mg parasetamol, 100 mg propifenazon ile birlikte kombinasyon halinde verildiğinde daha yüksek propifenazon plazma konsantrasyonları elde edilir. Plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (%10). Propifenazon plasentayı aşabilir ve anne sütüne geçebilir.

Biyotransformasyon:

Propifenazon temel olarak karaciğerde metabolize olur. Ana metabolit idrarla atılan (%80) N-desmetilpropifenazondur. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde propifenazonun metabolizması yavaşlayabilir.

Eliminasyon:

300 mg parasetamol, 100 mg propifenazon oranı ile kombinasyon halinde verildiğinde eliminasyon yarılanma ömrü  $64 \pm 10$  ile  $77 \pm 10$  dakika arasındadır. Propifenazonun tamamı, primer olarak glukronid konjugatları şeklinde 24 saat içinde idrarla atılır. Yalnızca %1'i propifenazon olarak idrarla atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde propifenazonun atılımı yavaşlayabilir.

Kafein:

Emilim:

Kafein oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir.

Dağılım:

30 dakika içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. 5 mg/kg'lık oral dozdan sonra 30-40 dakika içinde  $C_{max}$ 'a ulaşılır. Kafeinin dağılım hacmi 0.5 L/kg'dır. Kafein plasentayı aşabilir ve anne sütüne geçebilir.

Biyotransformasyon:

Kafeinin idrarla atılan ana metabolitleri 1-metilürik asit, 1-metilksantin ve 5-asitilamin-6-amino-3metilurasil'dir.

Eliminasyon:

Kafeinin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 4-6 saattir. Kafein ve metabolitleri temel olarak idrarla atılır. (%86) ve kafein olarak atılan kısım %2'yi geçmez.

Doğrusal/Doğrusal Olmayan Durum

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde parasetamol ve propifenazonun metabolizması ve atılımı yavaşlayabilir.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

## Akut toksisite

Sıçanlar üzerinde akut toksisite çalışmaları (LD50) 250 mg parasetamol ve 150 mg propifenazon kombinasyonu şeklinde ve ayrı ayrı uygulanmıştır. Sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

MADDE	LD50 mg/kg oral uygulama	%95 güvenlik aralığı (mg/kg)
Propifenazon	1.414	519.5-2.089
Parasetamol	2.500	*
Propifenazon/ Parasetamol kombinasyonu	3.684	2.011-30.730

\* istatistiksel değerlendirme değildir.

Uygulanan kombinasyon ayrı ayrı yapılan uygulamalardan daha az toksiktir.

## Subakut toksisite

12 hafta süreyle 80 sıçana, günlük maksimum terapötik dozun 10 ila 20 katı uygulanmıştır. Terapötik dozun 10 katı uygulandığında toksik herhangi bir yan etki görülmemişdir. 20 katı uygulandığında erkek kobaylarda az miktarda kilo kaybı ve tüm kobaylarda ölüm görülmemişdir düşük oranda hepatomegali tespit edilmiştir.

Laboratuvar bulguları dozla ilişkili bir modifikasyon göstermemiştir. Hepatik lezyona dair bulgu yoktur. (SGOT ve SGPT artışı yoktur)

105 ardışık hafta boyunca 320, 1000 ve 3200 ppm konsantrasyonlarda kronik toksisite ve karsinogenesis için 50 sıçan üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, hedef organ toksisitesi ya da tümör potansiyeli görülmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Karamelli nişasta.

### 6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

### 6.3. Raf ömrü

60 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutu ve alüminyum folyo içinde tek kaşe.

**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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Derman İlaç San. ve Tic. A.Ş .

Büyükdere Cad. No : 126

Özsezen İş Merkezi, C Blok Kat 10/4

Esentepe / Şişli / İSTANBUL

Tel : 0 212 356 19 99

Fax : 0 212 356 20 03

**8. RUHSAT NUMARASI**

132 / 74

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

Ruhsat tarihi: 10.10.1983

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ -**