KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AXİD 300 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Nizatidin 300 mg

Yardımcı maddeler:
Kroskamıelloz sodyum 8 mg

"Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız".

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül
Başlık opak kahverengi, gövde opak açık sarı renkte, no 1, sert jelatin kapsül içinde beyaza yakın renkte toz şeklinde kapsüller halindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AXİD, aşağıda belirtilen durumların tedavisinde endikedir:

- Duodenal ülser
- Benign gastrik ülser
- Duodenal veya benign gastrik ülserin önlenmesi
- Gastrik özofageal reflü hastalığı (erozyonlar, ülserler ve göğüs yanması dahil)
- NSAİİ'nin kullanımına bağlı gastrik ya da duodenal ülser

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;
Duodenal ülser: Önerilen günlük doz akşamları 300 mg'dır. Tedavi süresi 4 haftadır, ancak endoskopik olarak daha erken iyileşme saptanırsa bu süre kısaltılabilir. Ülserin çoğu 4 hafta içinde iyileşir ancak bu sürede tam iyileşme olmadı ise tedavi 4 hafta daha sürdürülmelidir.

Benign gastrik ülser: Önerilen doz 4 hafta süre ile akşamları 300 mg'dır. Eğer gerekiyorsa süre 8 haftaya çıkartılabilir. Tedaviye başlamadan önce gastrik kanser olmadığından emin olunmalıdır.

Duodenal ve benign gastrik ülser tedavisinde; tercih edilirse, 300 mg'lık günlük doz ikiye bölünerek sabah ve akşam olmak üzere günde 2 defa 150 mg olarak verilebilir.

Duodenal veya benign gastrik ülserin önlenmesi (profılaktik tedavi): Öneril n doz akşamları 1 defa 150 mg'dır. AXİD ile bir yıldan uzun tedavinin sonuçları bilinmemektedir

Gastrik özofageal reflü hastalığı: Erozyonların, ülserasyonların ve bunlara eşlik eden yanma hissinin tedavisinde erişkinlerde önerilen oral doz, 12 haftaya kadar günde 2 defa 150 mg'dır ve bu miktar, günde 2 defa 300 mg'a dek yükseltilebilir.

NSAİİ'nin kullanımına bağlı gastrik ya da duodenal ülser: Önerilen doz 8 haftaya kadar günde 300 mg'dır (ya 300 mg akşam ya da 150 mg sabah ve akşam olmak üzere günde 2 defa). Çoğu hastada, ülser 4 hafta içinde iyileşir. Tedavi süresinde, NSAİİ'nin kullanımına devam edilmelidir.

Dozun akşam 22:00'de alınması yerine 18:00'de alınması, gece asit salımını daha ıyı baskılayabilir.

Uygulama şekli:
AXID kapsül, bir miktar sıvı ile yutularak kullanılır. Elma suyu ve alkolle birlikte alınmamalıdır (bkz bölüm 4.4)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek yetmezliği:
Orta-ileri derecede şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması :
Aktif duodenal ülser ve aktif benign gastrik ülser yada gastroözofageal reflü vakalarında, kreatinin klerensi 20-50 ml/dak arasında ise günde 150 mg; kreatinin klerensi 20 ml/dak'nın altında olanlarda gün aşın 150 mg olarak uygulanmalıdır.

Daha yüksek dozda tedavi gerektiren gastroözofajiyal reflü vakalarında ise nizatidin dozu, kreatinin klerensi 20-50 ml/dak olanlarda günde 2 defa 150 mg ve 20 mL/dak'nın altında olanlarda ise gün aşın 150 mg'dır.

İdame tedavisinde kreatinin klerensi 20-50 ml/dak olan hastalarda gün aşın 150 mg ve 20 ml/dak'dan az olanlarda her 3 günde bir 150 mg nizatidin kullanılır.

Önerilen doz		
Böbrek yetmezliği olmayan hastalar	**Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar**	**Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar**
600 mg	günde 2 defa 150 mg	günde 150 mg
300 mg	akşamları 150 mg	gün aşırı 150 mg
150 mg	gün aşırı 150 mg	3 günde bir 150 mg

Karaciğer yetmezliği:
Komplike olmayan karaciğer fonksiyon bozukluğu olan ancak böbrek fonksiyonu normal Hastalarda farmakokinetik değişmemiştir. Ancak dikkatli kullanılması önerilir.

Pediyatrik popülasyon:
Nizatidinin çocuklardaki etkinliği ve güvenirliği henüz saptanmamıştır. Bu nedenle 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmez.
12 yaş ve üzerindeki çocuklarda erişkinlerdeki dozlar kullanılabilir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda tedavi, böbrek fonksiyonunun azalmış olabileceği göz önünde tutularak düzenlenmelidir.
Bazı yaşlılarda kreatinin klerensi 50 ml/dak'nın altında olabilir. Böbrek bozukluğu olan hastalardaki farmakokinetik verilere dayanılarak bu hastalardaki dozun, buna göre azaltılması gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- AXİD, içerdiği etkin madde (nizatidin) veya formüldeki diğer bileşenlerden herhangi birisine aşın hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir.
- Bu tip ilaçlar arasında çapraz duyarlılık gözlendiği için; nizatidin dahil hiçbir Hı-reseptör antagonisti, bu ilaçlara duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarılan ve önlemleri

- Nizatidin tedavisine semptomatik yanıt alınması gastrik kanser varlığını dışlamaz. Tedaviye başlamadan önce gastrik kanser olasılığı bertaraf edilmelidir.
- Nizatidin başlıca böbrekten atıldığı için dozaj orta ve çok şiddetli renal yetmezlik çeken hastalarda azaltılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.2)
- Hepatorenal sendromlu hastalarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.
- Nizatidin dozunun bir kısmı karaciğerde metabolize olur. Komplike olmayan karaciğer bozukluğu olan, böbrek fonksiyonu normal hastalarda nizatidin farmakokinetiği normal insanlardaki gibidir. (bkz bölüm 4.2)
- Yaşlı hastalarda tedavi, renal fonksiyonun azalmış olabileceği göz önünde tutularak düzenlenmelidir (bkz.Bölüm 4.2).
- Gastrik mukozal iritasyona sebep olacağından etanolden sakınılmalıdır.
- AXİD, her dozunda 8 mg kroskarmelloz sodyum ihtiva eder. Eşik değerinin (23 mg) üzerinde alınırsa, bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde tutulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nizatidin ile teofilin, klordiazepoksit, lorazepam, lidokain, fenitoin, varfarin, ibuprofen, aminofilin, diazepam ve metoprolol arasında herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.

Nizatidin, sitokrom P-450 ile bağlantılı ilaç metabolize eden enzimleri inhibe etmez bu nedenle hepatik metabolizmanın inhibisyonundan kaynaklanan ilaç etkileşimleri beklenmez. Nizatidin, CYP3A4 enziminin zayıf inhibitörüdür. Nizatidin çok yüksek dozlarda kullanıldığında salisilatların absorbsiyonlarını artırabilir.

Nizatidin ve diğer histamin Hı-reseptör antagonistleri, gastrik absorbsiyonu asitlik mide pH'ına bağlı olan ilaçların mideden absorbsiyonlarını azaltabilir (Örneğin itrakonazol ve ketokonazol, atazanavir, sefpodoksim, sefuroksim, dasatinib, fosamprenavir/amprenavir,

demir iyonları [ferik glukonat, demir dekstran kompleksi, demir sükroz hariç]) ve serum konsantrasyonlarında düşme meydana getirebilirler ve tedavinin izlenmesi gerekebilir.

Hı antagonistleri, saquinavirin serum konsantrasyonlarını artırabilir. Tedavinin izlenmesi önerilir.

Nizatidin nadiren agranülositoza neden olabildiği için klozapin ve karbamazepinle birlikte kullanılırken dikkatle izlenmelidir.

Günde 3900 mg gibi yüksek aspirin dozlarının günde 2 defa 150 mg nizatidin ile birlikte verilmesi durumunda serum salisilat düzeylerinin yükseldiği gözlemlenmiştir.

Nizatidin emilimi yiyecekler, antikolinerjik ajanlar ve antiasidler ile klinik olarak anlamlı azalma göstermez.

Nizatidinin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak %35'tir. Varfarin, diazepam, parasetamol, propantelin, fenobarbital ve propranolol, nizatidinin plazma proteinlerine bağlanmasını etkilemez.

Laboratuar testleri etkileşimleri:
Nizatidin tedavisi sırasında idrarda ürobilinojen ve protein arayan Multistix testleriyle yalancı-pozitif sonuç alınabilir.

Gastrik asit sekresyonu testleri, alerjen ekstresi deri testleri, serum kretinin ve serum transaminaz konsantrasyonları testlerinde hatalı sonuçlar görülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Bu konu hakkında herhangi bir veri mevcut değildir. Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Bu konu hakkında herhangi bir veri mevcut değildir. Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Bu konu hakkında herhangi bir veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal ve-veya/doğum/ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelerde kontrollü çalışmalar yapılmadığından AXİD yalnızca, sağlanması beklenen yararların fetusta ortaya çıkabilecek zararlardan fazla olduğuna inanıldığı takdirde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Süt veren annelerde yapılan klinik çalışmalar oral nizatidin dozunun %0.1 oranında süte geçtiğini göstermiştir. Nizatidinle tedavi edilen sıçanların yavrularında büyümenin

baskılanması söz konusudur. Bebeğini emziren annelerde emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da AXID tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme yeteneği ve fertilite üzerinde etkili bulunmamıştır. (bkz Bölüm 5.3). İnsanlarda bu konu hakkında herhangi bir veri mevcut değildir

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AXİD kullanımında yan etki olarak nadiren mental konfüzyon vakası bildirilmiş olmasına rağmen araç ve makine kullanımına etkisi üzerine klinik bilgi mevcut değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm dünyada nizatidinle yapılan ve değişik tedavi sürelerini kapsayan kontrollü klinik çalışmalarda 6000'den fazla hasta incelenmiştir. ABD ve Kanada'da yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda 2600 hastaya nizatidin, 1700 hastaya plasebo verilmiştir. Bu plasebo kontrollü çalışmalarda gözlenen yan etki olaylarında anemi (%0.2'ye karşı %0) ve ürtiker (%0.5'e karşı %0.1) nizatidin grubunda anlamlı şekilde daha fazla görülmüştür.

Klinik çalışmalarda nizatidin ile ilgili bildirilen diğer istenmeyen reaksiyonlar aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:
Çok yaygın (1/10); yaygın (1/100 ila: Sl/10); yaygın olmayan (1/1000 ila: Sl/100); seyrek (1/10.000 ila :Sl/1000); çok seyrek (Sl/10.000), izole bildirimler dahil, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Enfeksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Kemik iliğinin etkileri ile ortaya çıkan anemi ve trombositopeni
Bilinmiyor: Trombositopenik purpura

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Aşın duyarlılık reaksiyonları (bronkospazm, larinks ödemi, deri döküntüsü ve eozinofili), anafilaktik reaksiyonlar
Bilinmiyor: Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar

Endokrin hastalıklar
Bilinmiyor: Klinik farmakoloji çalışmaları ve kontrollü klinik çalışmalar nizatidine bağlı olarak ortaya çıkan antiandrojen aktivite bulgusu göstermemiştir. İmpotans ve libido kaybı nizatidin alan hastalarda plasebo alan grup ile aynı oranda görülmüştür. Ender vakalarda jinekomasti bildirilmiştir.

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Anksiyete, iritabilite, sinirlilik
Seyrek: Geri dönüşümlü mental konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Baş dönmesi, uykusuzluk, somnolans, unutkanlık, anormal rüyalar

Göz hastalıkları
Yaygın: Ambliyopi

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Bradikardi
Bilinmiyor: Klinik farmakoloji çalışmaları sırasında nizatidin tedavisi alan 2 hasta ile hiçbir tedavi uygulanmayan 3 hastada, kısa süren, asemptomatik ventriküler taşikardi atakları görülmüştür.

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Öksürük, nazal konjesyon, nazofarenjit, rinit, farenjit, sinüzit
Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Abdominal ağrı, iştahsızlık, kabızlık, diyare, ağız kuruluğu, gaz, mide yanması, bulantı, kusma, dispepsi, diş hastalıkları

Hepato-bilier hastalıklar
Seyrek: Kolestatik veya mikst hepatoselüler hasar bildirilen nadir birkaç vakarla nizatidinin kesilmesinden sonra hastalar normale dönmüştür.
Bilinmiyor: AST/ALT veya alkalen fosfataz yükselmeleri, hepatit, sanlık.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Kaşıntı, döküntü, kızarıklık
Yaygın olmayan: Ekzantem, terleme, ürtiker
Seyrek: Eksfolyatif dermatit

Kas -iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Ateş, ağrı, göğüs ağrısı, sırt ağrısı

Yaralanma ve zehirlenmeler
Yaygın: Kazara yaralanma

Cerrahi ve tıbbi prosedürler
Yaygın: Ameliyat girişimleri

Pediyatrik popülasyon:
Nizatidin etkin maddesi ile ateş, öksürük, nazal konjesyon ve nazofarenjit çocuklarda bildirilen istenmeyen etkilerdir.

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: O 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nizatidin tedavisi sırasında doz aşımı nadiren bildirilmiştir. Aşağıdaki bilgiler böyle bir durumla karşılaşıldığında yol gösterici olması amacıyla verilmektedir.

Belirtiler ve bulgular: İnsanlarda nizatidin doz aşımı ile ilgili klinik deneyimler kısıtlıdır. Kas tremorları, kusma solunumda hızlanma gibi bulgular görülebilir.

Yüksek dozlarda nizatidin uygulanan test hayvanlarında lakrimasyon, salgı artışı, bulantı, miyozis ve diyare gibi kolinerjik tipte etkiler gözlenmiştir. Köpeklerde 800 mg/kg, maymunlarda 1200 mg/kg'lık dozlar öldürücü etki yapmamıştır. LD5o değeri: yaklaşık 80 mg/kg'dır.

Tedavi: Böyle bir durumla karşılaşıldığında aynı hastanın birkaç değişik ilacı birlikte almış olabileceği, ilaçlar arasındaki etkileşim ve hastadaki olağandışı ilaç kinetiği gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Hasta aşın doz almışsa, klinik izleme ve destek tedavisiyle birlikte aktif kömür kullanılması, hastanın kusturulması ya da mide lavajı düşünülmelidir. Hemodiyaliz uygulanmasının vücuttaki nizatidini uzaklaştırabildiği, kesin olarak gösterilmiş değildir; ancak dağılım hacminin büyük olması nedeniyle nizatidinin bu yöntemle etkili bir şekilde uzaklaştırılması beklenmemelidir.

S. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

S.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Histamin H2 antagonisti
ATC kodu: A02BA04

Etki mekanizması:
AXİD'in etkin maddesi nizatidin, güçlü, selektif, kompetetif ve reversible histamin Hı-reseptör antagonistidir. Bazal ve stimüle edilmiş gastrik asit ve pepsin konsantrasyonu ve ilave olarak mide sekresyonunu belirgin olarak azaltır. Gastrik asit salınımı, gastrik hacim ve hidrojen iyon konsantrasyonu azalır.

Midedeki asit salgısını 12 saate kadar uzayan süreler boyunca inhibe eder. Ayrıca yiyecek, kafein, betazol ve pentagastrin ile uyarılan mide asidi salgılamasını da önemli ölçüde inhibe eder.

75-300 mg oral nizatidin, noktümal asit salgısını %73-90 oranında inhibe eder. Gastrik sekresyonlardaki pepsin aktivitesini etkilemez ama total pepsin salgısı, gastrik sekresyonların hacmindeki azalmayla orantılı bir şekilde azalır.

Yine 75-300 mg oral nizatidin, betazol etkisiyle uyarılan intrinsik faktör salgısını artırır.

Nizatidin, bazal serum gastrin düzeyini etkilemez. Nizatidin kullanımından 12 saat sonra yemek yendiğinde, gastrin salgılanması üzerinde rebound etki görülmez.

Nizatidinin serumdaki gonadotropin, prolaktin, büyüme hormonu, antidiüretik hormon, kortizol, triiyodotironin, tiroksin, testosteron, 5-alfa dihidrotestosteron, androstendion veya estradiol konsantrasyonları üzerinde etkili olduğu gösterilmemiştir. Nizatidinin ortaya konulabilen bir antiandrojenik aktivitesi yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Emilim:

Nizatininin emilimi gıdalardan klinik olarak anlamlı şekilde etkilenmez ve biyoyararlanımı gıdalar ile değişmez. Simetikonla birlikte alüminyum ve magnezyum hidroksit içeren antasitler, nizatidin emilimini% 10 kadar azaltır.

Oral nizatidinin mutlak biyoyararlanımı % 70'i geçer. Propantelin ile birlikte alınması, nizatidinin oral biyoyararlanımını etkilemez. 150 mg nizatidinin oral olarak alınmasından yaklaşık 2 saat (0.5-3 saat) sonra 0.7-1.8 mg/L; 300 mg doz alınımından sonra ise 1.4-3.6 mg/L arasında değişen maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır.

Dağılım:

Nizatidin'in dağılım hacmi 0.8-1.5 L/kg'dir. Nizatidinin % 35 kadarı, başlıca a_1-asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Varfarin, diazepam, parasetamol, propantelin, fenobarbital ve propanolol, nizatidinin plazma proteinlerine *in vitro* bağlanmasını etkilemez.

Biyotransformasyon:

Nizatidin, özellikle karaciğerde metabolize edilir. İnsanlarda oral nizatidin dozunun % 7'den daha küçük bir bölümü, yine bir H_2-reseptör antagonisti olan ve idrarla atılan başlıca metabolit olan N_2-monodesmetilnizatidine metabolize edilir. Diğer olası nizatidin, metabolitleri N_2-oksit (dozun% 5'inden azı) ve S-oksit (dozun% 6'sından azı)'tir.

Eliminasyon:

Oral nizatidin dozunun (metabolitler dahil) % 90'dan fazlası, 12 saat içerisinde idrarla atılır. Oral dozun% 60 kadarı değişime uğramaksızın atılır. Nizatidinin ortalama eliminasyon yarı-
• ömrü yaklaşık 1.6 saat, plazma klerensi 40-60 L/saattir. Renal klerensin 500 mL/dak dolayında olması, ilacın vücuttan aktif tubüler sekresyonla uzaklaştırıldığını göstermektedir. Oral dozun% 6'dan daha az bölümü feçesle atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikleri:

Böbrek yetmezliği:

Orta-ileri derecede şiddetli renal yetmezlik, nizatidinin yan-ömrünü uzatır ve klerensi azaltır. Fonksiyonel bakımdan anefrik olan hastalardaki ortalama yan-ömür 3,5-11 saat, plazma klerensi 7-14 L/saattir. Belirgin renal yetmezliği olan kişilerde birikim olmasını engellemek için nizatidin dozlarının miktarı ve sıklığı fonksiyon yetmezliğinin şiddeti ile orantılı olarak azaltılmalıdır. (Bakınız bölüm 4.2)

Yoğun bakım hastalan: Kritik hastalarda, nizatidinin 7 günlük tedavi süresince saatte 1O veya 20 mg oranında sürekli infüzyonu ortalama gastrik pH'ı 5.4'e çıkarır. Nizatidinin saatte 10 ve 20 mg'lık infüzyonlarla sabit durum plazma konsantrasyonları sırasıyla 258 ve 482 µg/L bulunmuştur.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılardaki ülser iyileşme hızlan gençlerdekine benzer. Bu grup hastalarda görülen yan etkiler ve laboratuvar testlerindeki anormallikler de diğer yaş gruplanndakilerle benzerdir. Yaş, nizatidin farmakokinetiğinde tek başına değişiklik yapan bir faktör değildir. (Bakınız bölüm 4.2)

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

500 mg/kg/gün oral yüksek doz nizatidin verilerek sıçanlarda yapılan 2 yıl süreli karsinojenisite çalışmasında herhangi bir karsinojenik etki görülmemiştir.

Potansiyel genetik toksisitenin araştırıldığı bir dizi testte nizatidin mutajenik bulunmamıştır.

Sıçanlarda yapılan perinatal, postnatal 2. jenerasyon çalışmasında 650 mg/kg/gün dozuna titre edilen nizatidin ebeveyn ve yavruların üreme özelliklerinde yan etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Prejelatinize nişasta
Nişasta
Silikon sıvı 350 c.s.
PVP
Talk
Kroskarmelloz sodyum NF tip A
Kapsül jelatin opak kahve rengi, opak san no 1
Kırmızı demir oksit
San demir oksit
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler
Preparatın farmasötik açıdan terkibe giren madde ve inert ambalajla herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda, 300 mg nizatidin içeren 14 ve 28 kapsüllük PVC/Al blister ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Özel bir gereklilik yoktur.

7. **RUHSAT SAHİBİ**
Orbis Pharma İlaç ve Kimya Kozmetik Medikal San. Tic. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.
Buyaka 2 Sitesi 3 Blok No: 8C/1
Ümraniye/İstanbul

8. **RUHSAT NUMARASI**
2025/418

9. **İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**
İlk ruhsat tarihi: 04.10.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. **KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**