

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI CLİNOPER® %1 +%5 Jel

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

1 gram jel:

%1 a/a (10 mg/g) klindamisin'e eşdeğer %1.28 a/a klindamisin fosfat, %5 a/a (50 mg/g) susuz benzoil peroksit'e eşdeğer %6.67 a/a sulu formda benzoil peroksit içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Jel Beyaz renkli opak jel

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Akne vulgarisin topikal tedavisinde kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

#### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde ve Ergenlik Döneminde Kullanımı

Hekim tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde, CLİNOPER® günde 1 kez akşamları uygulanmalıdır.

Terapötik etki görülme süresi 2-5 haftayı bulabilir.

CLİNOPER® ile tedavi 12 haftadan fazla sürmemelidir.

#### Uygulama şekli:

Yalnız haricen kullanılır. CLİNOPER® günde 1 kez akşamları, cilt ılık su ile yıkanıp kurulandıktan sonra, lezyonlu bölgelere yaygın olarak ince bir tabaka şeklinde uygulanmalıdır.

Eğer cilt üzerine kolayca sürülmüyorsa, çok fazla miktar uygulanıyor demektir.

Uygulama sonrasında eller yıkanmalıdır. Gerektiğinde nemlendirici kullanılabilir.

Eğer aşırı kuruluk ya da soyulma görülürse kullanım sıklığı azaltılması ya da uygulamaya ara verilmelidir. Günde bir defadan az uygulamalarda etkililik görülmemektedir.

Aşırı uygulamalar etkililiği arttırmadığı için irritasyona sebep olabilir.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Özel kullanımı yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**

Ergenlik çağından önceki dönemde (12 yaşın altında), akne vulgarisin nadir görülmesinden dolayı, CLİNOPER®'in etkinliği ve güvenilirliği bu yaş grubunda belirlenmemiştir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda özel kullanım önerisi yoktur.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

CLİNOPER®, klindamisin, linkomisin, benzoil peroksit ve formülasyonunda bulunan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.

CLİNOPER®, daha önceden bölgesel enterit (Chron's hastalığı), ülseratif kolit veya antibiyotiklerin neden olduğu kolit geçirmiş hastalarda kullanılmamalıdır.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Ağız, göz, dudak, mukoz membranlar, egzemalı ve hasarlı cilt ile temas ettirilmemelidir. Hassas cilt bölgelerine dikkatle uygulanmalıdır. Kazara göz ile temas olursa bol su ile yıkanmalıdır.

Tedavinin ilk haftalarında hastaların çoğunda soyulma ve kızarıklıkta artış ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkilerin şiddetine göre hastalar bir nemlendirici kullanabilir, klindamisin/benzoil peroksit uygulama sıklığını geçici olarak azaltabilir ya da kesebilir; bununla birlikte günde bir kereden daha az kullanım için etkinlik saptanmamıştır.

Eşzamanlı topikal akne tedavisi dikkatli kullanılmalıdır; özellikle soyulmaya yol açan, abrazif ilaçlarla bazen şiddetli olabilen kümülatif iritasyon ortaya çıkabilir.

Aşırı lokal iritasyon (örn. şiddetli eritem, şiddetli kuruluk ve kaşıntı, şiddetli yanma/batma) görüldüğü takdirde klindamisin/benzoil peroksit uygulaması kesilmelidir.

Benzoil peroksit güneş ışığına duyarlılığı artırabilir; ultraviyole lambası kullanılmamalı, planlı ya da uzun süreli güneş ışığından kaçınılmalı ya da en aza indirilmelidir. Güçlü güneş ışığına maruziyet önlenemediğinde hastalara güneş koruyucu ürünler ve koruyucu giysiler kullanmaları önerilmelidir.

Güneş yanığı olan bir hastada yanık düzelmeden klindamisin/benzoil peroksit kullanılmamalıdır.

Saçları veya renkli giysileri beyazlatabilir. Saça, giysilere, mobilya ya da halıya temastan kaçınılmalıdır.

Psödomembranöz kolit klindamisin dahil olmak üzere neredeyse bütün antibakteriyel ilaçlarla bildirilmiştir; tedavi kesilmesinden sonra birkaç haftada başlamak üzere hafif dereceden yaşamı tehdit eden şiddete kadar olabilir. Uzun süreli veya şiddetli diyare veya karın bölgesinde kramp görülürse, bu semptomlar antibiyotiğe bağlı kolitin göstergesi olabileceğinden, CLİNOPER® ile tedavi hemen durdurulmalıdır. Clostridium difficile ve toksin teşhisi ve gerekirse kolonoskopi gibi uygun tanı yöntemleri

uygulanmalı ve kolit için tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Benzoil peroksit klindamisine dirençli organizma ortaya çıkma potansiyelini azaltır. Bununla birlikte yakın zamanda sistemik ya da topikal klindamisin ya da eritromisin kullanma öyküsü olan hastalarda önceden antimikrobiyal direnci olan *Propionibacterium acnes* ve flora bulunması daha olasıdır.

Klindamisine direnç sıklıkla eritromisin direnci ile ilişkilidir. Klindamisin ile linkomisin arasında çapraz direnç gösterilmiştir.

**4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri CLİNOPER® ile** diğer ilaçlarla etkileşim üzerine resmi çalışma yapılmamıştır. CLİNOPER® klindamisin bileşeninin olası antagonizması nedeniyle eritromisin içeren ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Klindamisinin nöromusküler blokaj özelliği gösterilmiştir; diğer nöromusküler blokaj yapan ilaçların etkisini artırabilir. Bu nedenle CLİNOPER® bu ilaçları kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

CLİNOPER®'in tretionin, izotretionin ve tazaroten içeren topikal akne preparatları ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır; benzoil peroksit etkililiklerini düşürebilir ve iritasyonu artırabilir. Kombinasyon tedavisi gerektiğinde ilaçlar günün farklı saatlerinde (örn. biri sabah diğeri akşam) uygulanmalıdır.

Topikal benzoil peroksit içeren ilaçların topikal sülfonamid içeren ilaçlarla birlikte kullanılması deri ve yüzde kılınma ve geçici renk değişikliğine (sarı/turuncu) neden olabilir.

Daha fazla iritan etki görülebileceğinden topikal antibiyotikler, tedavi edici veya "peeling" özellikli sabun ve temizleyiciler, güçlü kurutucu etkisi olan sabun ve kozmetikler, yüksek konsantrasyonda alkol ve/veya astrenjan içeren ürünler ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Klindamisin ve gentamisin arasında potansiyel sinerji mevcuttur.

#### **4.6. Gebelik ve Laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

Uygun korunma yöntemi uygulayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Gebe kadınlarda klinik çalışma olmadığından CLİNOPER® korunma yöntemi uygulamayan kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

CLİNOPER®'in gebelerde kullanımı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. CLİNOPER® veya benzoil peroksit ile hayvanlarda üreme ve gelişmenin değerlendirildiği çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Gebeliğin ilk üç ayında klindamisin ile tedavi edilmiş sınırlı sayıda kadından alınan bilgiler, gebelik veya fötüs/yeni doğan bebeğin sağlığı üzerine olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir. Klindamisinin,

subkutan ve oral dozların kullanıldığı, sıçan ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında, klindamisin ile ilişkili fertilité bozukluğu veya fôtus üzerindeki zararına dair kanıt bulunmamıştır.

CLİNOPER® Jel'in gebe kadınlardaki güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, gebelikte doktor tarafından risk/yarar değerlendirilmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Benzoil peroksit'in laktasyonda kullanımı ile ilgili sınırlama bulunmamaktadır.

CLİNOPER® kullanımı ardından klindamisinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Oral veya parenteral uygulanması sonucu anne sütüne geçtiği bildirilmiştir. Bu nedenle CLİNOPER® 'in emziren annelerde kullanılması önerilmez.

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Üreme yeteneği üzerinde etkisi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

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

Klindamisin ve benzoil peroksit kombinasyonunun araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Ancak klindamisin ve benzoil peroksit kombinasyonunun yan etki profilinden bu aktiviteler üzerinde herhangi bir zararlı etki beklenmemektedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Yan etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

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).

Yüzünde akne vulgaris bulunan 1319 hasta (397'si klindamisin %5 ve benzoil peroksit %1 jel kullanılmıştır) üzerinde yapılan 5 adet randomize çift kör klinik çalışmalarda klindamisin %5 ve benzoil peroksit %1 jel güvenlilik ve etkililik açısından araştırılmıştır.

12 yaş ve üzeri hastalar 11 hafta boyunca günde bir kez akşamları tedavi görmüştür. Bu çalışmalardan elde edilen tüm istenmeyen etkiler aşağıda belirtilmektedir.

### **Klinik Çalışmalar**

#### **Deri ve deri altı dokusu bozuklukları**

Çok yaygın: Eritem, soyulma, kuruluk

Yaygın: Yanma hissi

Yaygın olmayan: Dermatit, kaşıntı, eritematöz döküntü, akne durumunun kötüleşmesi

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Parestezi

### **Pazarlama sonrası deneyim**

#### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Bilinmiyor: Hipersensitivite ve anafilaksi dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlar

#### **Gastrointestinal sistem bozuklukları**

Bilinmiyor: Kolit (psödomembranöz kolit dahil), hemorajik diyare, diyare, karın ağrısı

#### **Deri ve deri altı dokusu bozuklukları**

Bilinmiyor: Ürtiker

#### **Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları**

Bilinmiyor: Renk değişikliği dahil uygulama yeri reaksiyonları

Pazarlama sonrası raporlamaların kesin olmayan adetler ve net olmayan faktörler içermesi her ne kadar sıklık tayini için güvenilir olmasa da seyrek olarak sistemik reaksiyonlar görülebilir.

Yukarıda belirtilen yan etkilere ilave olarak topikal %1 klindamisin / %3 benzoil peroksit jel ile yapılan bir merkezi klinik araştırmada uygulama bölgesinde yaygın olarak fotosensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir. Sadece topikal klindamisinin uygulandığı çalışmalarda ise baş ağrısı ve uygulama bölgesinde ağrı yaygın olarak rapor edilmiştir.

Lokal tolerabilite:

Klindamisin %5 ve benzoil peroksit %1 jel ile yürütölen 5 klinik çalışma boyunca tüm hastalar eritem, soyulma, yanma hissi ve kuruluk açısından derecelendirmeye tabi tutulmuştur. (0=mevcut değil, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli). Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası semptomların görülme yüzdesi aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

	Tedaviden önce(başlangıç)			Tedavi süresince		
	Hafif	Orta	Şiddetli	Hafif	Orta	Şiddetli
Eritem	% 28	%3	0	% 26	%5	0
Soyulma	%6	<%1	0	%17	%2	0
Yanma hissi	%3	<%1	0	%5	<%1	0
Kuruluk	%6	<%1	0	%15	%1	0

#### **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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel:0 800 314 00 08, faks:0312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

CLİNOPER<sup>®</sup>,in aşırı uygulanması şiddetli iritasyona yol açabilir. Bu durumda derinin

durumu düzelene kadar uygulama kesilmelidir. Topikal benzoil peroksit genellikle sistemik etki oluşturacak düzeyde emilmez. Topikal klindamisin aşırı uygulanması sistemik etki oluşturacak düzeyde emilmesine yol açabilir.

CLİNOPER®'in kaza ile yutulması sonucu klindamisinin sistemik uygulamasında gözlenen gastrointestinal advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Lokal ve sistematik doz aşımında uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Klindamisin kombinasyonları

ATC Kodu:D10AE51

Klindamisin:

Klindamisin, Gram pozitif aerob bakterilere ve anaerob bakterilerin çoğuna karşı bakteriyostatik etkili, linkozamid grubu bir antibiyotiktir. Klindamisin gibi linkozamidler, bakteri ribozomunun 50S alt ünitesine bağlanır ve protein sentezinin erken evresini inhibe eder. Klindamisin, esas olarak bakteriyostatik etkili olmasına rağmen, yüksek konsantrasyonlarda duyarlı türlere karşı yavaş bakterisidal etki de gösterebilir.

*In vitro* şartlarda klindamisin fosfat, inaktif olmasına rağmen, *in vivo* ortamda hızla hidroliz edilerek antibakteriyel etkili aktif klindamisine dönüştürülür.

Klindamisinin komedonlu hastalarda *Propionibacterium acnes* türlerine karşı olan klinik aktivitesinin yeterli düzeyde olduğu gösterilmiştir. Klindamisin, *in vitro* ortamda bütün *Propionibacterium acnes* kültürlerini inhibe eder (MIC 0.4 mcg/ml). Klindamisin uygulaması sonrasında cilt yüzeyindeki serbest yağ asitlerinin düzeyi, yaklaşık olarak %14'den %2'ye inmiştir. Klindamisin lökosit kemotaksisini baskılayarak inflamasyonu azaltır.

Benzoil peroksit:

Benzoil peroksit, komedon gelişiminin tüm evrelerinde hafif keratolitik etkilidir. Akne vulgaris'e neden olan *Propionibacterium acnes*'e karşı bakterisidal etkili, okside edici bir ajandır. Ayrıca, akneyle ilgili aşırı sebum üretimini azaltarak sebostatik etki gösterir.

CLİNOPER®, hafif keratolitik ve antibakteriyel özelliklerin kombinasyonu ile hafif ve orta şiddetli akne vulgaris'in özellikle inflamasyonlu lezyonlarına karşı etki sağlar.

Akne tedavisinde monoterapi olarak kullanılan topikal ve oral antibiyotikler (örn. klindamisin ve eritromisin) *P. acnes*'a ve floraya (örn. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) antimikrobiyal direnç gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Klindamisinin kullanımı bu organizmalara karşı indüklenebilir direnç gelişimi ile sonuçlanabilir.

Benzoil peroksitin bakterisidal etkisi vardır ve *P. acnes* direncinin ortaya çıkmasını indüklediği gösterilmemiştir. Benzoil peroksitin, klindamisin % 1 ve benzoil peroksit % 5 kombinasyonu içerisine ilave edilmesi klindamisine dirençli *P. acnes* sayısının azalmasını sağlamaktadır. Ancak bu çalışma klindamisin % 0,5 ve benzoil peroksit % 2,5, klindamisin %1 ve benzoil peroksit % 2,5 veya klindamisin %1 ve benzoil peroksit

%3 kombinasyonları ile yapılmamıştır.

Kazanılmış direncin prevalansı belirli türler için coğrafi olarak ve zaman ile değişebilmektedir. Özellikle şiddetli enfeksiyon tedavilerinde direnç gelişimi ile ilgili bölgesel özelliklerin bilinmesi gereklidir.

Her iki etkin maddenin bir üründe bulunması daha uygun olup, hastanın tedaviye uyumunu sağlamaktadır.

Yüz bölgesinde inflamasyonlu ve inflamasyonsuz lezyonların bulunduğu akne vulgaris'li 1319 hastanın katıldığı randomize, çift-kör beş klinik çalışmada, 396 hasta CLİNOPER<sup>®</sup>, 396 hasta benzoil peroksit, 349 hasta klindamisin ve 177 hasta sadece sıvağ kullanmıştır.

Tedavi 11 hafta boyunca günde bir kez uygulama ile yapılmış ve 2., 5., 8. ve 11. haftalarda lezyonlar sayılıp, hastalar değerlendirilmiştir.

11 hafta sonra lezyonların sayısındaki ortalama değişiklikler, yüzdesel olarak aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

	Çalışma 150 (n = 120)	Çalışma 151 (n=273)	Çalışma152 (n = 280)	Çalışma156 (n = 287)	Çalışma158* (n=358)
<b>Inflamasyonlu lezyonlar</b>					
CLİNOPER <sup>®</sup>	65	56	42	57	52
Benzoil peroksit(%)	<b>36</b>	<b>37</b>	32	57	<b>41</b>
Klindamisin(%)	<b>34</b>	<b>30</b>	38	<b>49</b>	<b>33</b>
Sıvağ(%)	<b>19</b>	<b>-0.4</b>	29	-	<b>29</b>
<b>Inflamasyonsuz lezyonlar</b>					
CLİNOPER <sup>®</sup>	27	37	24	39	25
Benzoil peroksit(%)	12	30	16	<b>29</b>	23
Klindamisin(%)	<b>-4</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>18</b>	17
Sıvağ(%)	<b>-9</b>	<b>-5</b>	17	-	-7
<b>Total lezyonlar (inflamasyonlu ve inflamasyonsuz lezyonlar)</b>					
CLİNOPER <sup>®</sup>	41	45	31	50	41
Benzoil peroksit(%)	20	35	23	43	34
Klindamisin(%)	<b>11</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>33</b>	<b>26</b>
Sıvağ(%)	<b>1</b>	<b>-1</b>	<b>22</b>	-	<b>16</b>

\* **merkezi çalışma**

CLİNOPER<sup>®</sup> ile iyileşme tabloda koyu renkle gösterilen diğer tedavilerden istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur.

Çalışmaların hepsinde, CLİNOPER<sup>®</sup> tedavisi ile total lezyon sayısındaki azalma, tek başına kullanılan klindamisin veya sıvağdan daha anlamlı bulunmuştur. CLİNOPER<sup>®</sup> ile iyileşme tek başına benzoil peroksit kullanımına kıyasla daha fazla olmuş fakat bireysel çalışmalarda bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı düzeylere

ulaşmamıştır.

İnflamasyonlu lezyonlara karşı, CLİNOPER<sup>®</sup> beş çalışmanın dördünde klindamisinden, üçünde ise benzoil peroksitten anlamlı olarak üstün bulunmuştur. İnflamasyonsuz lezyonlara karşı, CLİNOPER<sup>®</sup> beş çalışmanın dördünde klindamisinden daha anlamlı fark ve benzoil peroksitten daha iyi olma eğilimini sergilemiştir.

Aknedeki total iyileşme hekim tarafından değerlendirilmiş, CLİNOPER<sup>®</sup>, beş çalışmanın üçünde tek başına kullanılan benzoil peroksit veya klindamisinden daha anlamlı bulunmuştur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Emilim:

Maksimum perkütanöz absorpsiyonun değerlendirildiği bir çalışmada, CLİNOPER<sup>®</sup>'in 4 hafta uygulanması sırasında klindamisin'in ortalama plazma seviyeleri ihmal edilebilir düzeyde bulunmuştur (uygulanan dozun %0.043'ü).

Benzoil peroksit'in formülasyonda bulunması, klindamisin'in perkütanöz absorpsiyonunu etkilememektedir.

Dağılım, biyotransformasyon:

Radyoaktif işaretli madde ile yapılan çalışmalar, benzoil peroksitin sadece benzoik aside dönüştükten sonra deriden emilebildiğini göstermiştir.

Eliminasyon:

Benzoik asit büyük oranda hippurik asit formuna konjuge edilerek böbreklerden atılır.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

CLİNOPER<sup>®</sup> ile yinelenen doz ve dermal toksisite çalışması yapılmış, 90 günden uzun süren bu uygulamada lokal iritasyon haricinde toksik etki görülmemiştir.

Oküler iritasyon çalışmasında CLİNOPER<sup>®</sup> 'in sadece çok hafif iritan olduğu bulunmuştur.

CLİNOPER<sup>®</sup> ile başka prelinik çalışma yapılmamıştır, sadece benzoil peroksit ve klindamisin'in ayrı ayrı kullanıldığı çalışmalar mevcuttur.

Benzoil peroksit

Hayvan toksisite çalışmalarında, benzoil peroksit topikal olarak uygulandığında çok iyi tolere edilmiştir.

Benzoil peroksitin yüksek dozlarda DNA zincirinde kırılmalara neden olduğu gösterilmiş olsa da, diğer mutajenite, karsinojenite çalışmaları ve bir foto ko- karsinojenite çalışmasından elde edilen veriler, benzoil peroksitin karsinojen veya fotokarsinojen etkisinin olmadığını göstermektedir.

Üreme üzerine toksisitesi ile ilgili bilgi mevcut değildir.



Klindamisin

*In vitro* ve *in vivo* alışmalarda klindamisin'e ait herhangi bir mutajenik potansiyel görülmemiştir. Klindamisin'in tümörojenik potansiyelini belirleyen uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

Diğer taraftan, konvansiyonel tek doz ve yinelenen doz toksisite çalışmaları ve üreme toksisitesi temelindeki prelinik çalışmalar, insanlar için özel bir risk oluşturmadığını göstermektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

İzopropil miristat Karbomer Dimetikon Disodyum EDTA  
Oleilmakragolgliserin  
Sodyum Hidroksit  
Deiyonize su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizlik yoktur.

### **6.3. Raf mr**

CLİNOPER<sup>®</sup>'in raf ömrü, üretim tarihinden itibaren: 24 ay  
CLİNOPER<sup>®</sup>'in raf ömrü, hastanın ilacı satın almasından itibaren: 2 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Eczanede: Buzdolabında (2°C -8°C) saklanmalıdır. Dondurmayınız.

Hasta ilacı satın aldıktan sonra: 25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalı, 2 ay sonra atılmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutu içerisinde bulunan, beyaz, HDPE burgulu kapaklı, bükülebilir laklı alüminyum tp.  
Ambalaj büyüklüğü: 25 gram ve 50 gram.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi rnlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ARGİS İLAÇ SAN. ve TİC. A.ř.

Batı sitesi Mahallesi 2307. Cad. Gersan Sanayi Sitesi No:80-82-84 Yenimahalle/Ankara

Tel no:312- 255 54 74

Faks no:312- 255 54 42

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2014/551

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

İlk ruhsat tarihi: 14.07.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**