

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flamexin 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține piroxicam 20 mg sub formă de piroxicam betadex 191,2 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 102, 80 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate hexagonale, de culoare galben pal, cu linie mediană pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Piroxicam este indicat pentru ameliorarea simptomelor de osteoartrită, poliartrită reumatoidă sau spondilită anchilozantă.

Dacă este indicat un AINS, piroxicam nu este o opțiune de primă intenție terapeutică, datorită profilului de siguranță (vezi pct. 4.2, 4.3. și 4.4).

Decizia de a prescrie piroxicam trebuie să fie luată în funcție de evaluarea riscului global al fiecărui pacient (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Prescrierea tratamentului cu piroxicam trebuie inițiată de către un medic cu experiență în evaluarea diagnosticului și tratamentului pacienților cu boli reumatice inflamatorii sau degenerative.

Doza maximă zilnică recomandată este de 20 mg.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor. Beneficiul și tolerabilitatea tratamentului trebuie reevaluate în decurs de 14 zile. Dacă se consideră necesară continuarea tratamentului, acesta va fi reevaluat frecvent.

Deoarece a fost demonstrată asocierea piroxicamului cu un risc crescut de complicații gastro-intestinale, trebuie luată în considerare necesitatea terapiei asociate cu medicamente gastro-protectoare (de exemplu: misoprostol sau inhibitori de pompă protonică), în special pentru pacienții în vârstă.

Se administrează la sfârșitul mesei, cu multă apă.

4.3 Contraindicații

- antecedente de ulceratii, hemoragii sau perforatii gastro-intestinale;
- antecedente de tulburări gastro-intestinale care predispun la tulburări hemoragice, cum sunt colita ulcerativă, boala Chron, cancerul gastro-intestinal sau diverticulita;
- pacienți cu ulcer peptic activ, tulburări gastro-intestinale inflamatorii sau hemoragii gastrointestinale;
- utilizarea concomitentă cu alte AINS, inclusiv AINS COX-2 selective și acid acetilsalicilic în doze analgezice;
- utilizarea concomitentă cu medicamente anticoagulante;
- antecedente de reacție alergică gravă de orice tip, în special reacții cutanate, cum sunt eritemul polimorf, sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică;
- insuficiență hepatică severă,
- insuficiență renală severă;
- insuficiență cardiacă severă;
- copii și adolescenți;
- sarcină (trimestru III) și alăptare.

Există un potențial de sensibilitate încrucișată provocată de acidul acetilsalicilic sau alt antiinflamator nesteroidian, de aceea Flamexin nu trebuie administrat pacienților cu antecedente de astm bronșic, rinite, edem angioneurotic sau urticarie, determinate de acidul acetilsalicilic sau alt antiinflamator nesteroidian;

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai scurte perioade necesare controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Beneficiul clinic și tolerabilitatea trebuie reevaluate periodic, iar tratamentul trebuie imediat întrerupt la prima apariție a reacțiilor cutanate sau a evenimentelor gastro-intestinale relevante. Efecte gastro-intestinale, risc de ulceratii, hemoragii și perforatii gastro-intestinale.

AINS, inclusiv piroxicam, pot determina evenimente gastro-intestinale grave, inclusiv hemoragii, ulceratii și perforarea stomacului, intestinului subțire sau intestinului gros, care pot fi fatale. Aceste evenimente adverse grave pot să apară în orice moment, cu sau fără simptome de avertizare, la pacienți tratați cu AINS.

Expunerea la AINS cu durată de acțiune lungă sau scurtă poate avea un risc crescut de evenimente gastro-intestinale grave. Date din studiile observaționale sugerează faptul că piroxicamul poate fi asociat cu un risc mare de toxicitate gastro-intestinală gravă, comparativ cu alte AINS.

Pacienții cu factori semnificativi de risc pentru evenimente gastro-intestinale grave trebuie tratați cu piroxicam doar după evaluare atentă (vezi pct 4.3 și mai jos).

Trebuie luată în considerare cu atenție posibilitatea necesității terapiei asociate cu medicamente gastro-protectoare (de exemplu: misoprostol sau inhibitori de pompă protonică) (vezi pct. 4.2).

Complicații gastro-intestinale grave

Identificarea persoanelor cu risc

Riscul de a avea complicații gastro-intestinale grave crește cu vârsta. Vârsta peste 70 de ani se asociază cu un risc mare de apariție a complicațiilor. Trebuie evitată administrarea la pacienți cu vârsta mai mare de 80 de ani.

Pacienții care utilizează concomitent corticosteroizi pe cale orală, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau antiagregante plachetare, cum este acidul acetilsalicilic în doze mici, au un risc crescut de complicații gastro-intestinale grave (vezi mai jos și pct. 4.5). Similar altor AINS, trebuie luată în considerare utilizarea piroxicam în asociere cu medicamente protectoare gastrice (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei protonice) la pacienți cu risc.

Pacienții și medicii trebuie să fie atenți la semnele și simptomele de ulceratii și/sau hemoragii gastrointestinale în timpul tratamentului cu piroxicam.

Pacienților trebuie să li se ceară să raporteze orice simptom abdominal nou sau neobișnuit în timpul tratamentului cu piroxicam. Dacă este suspectată o complicație gastro-intestinală în timpul tratamentului, administrarea de piroxicam trebuie întreruptă imediat și trebuie luate în considerare o evaluare clinică suplimentară și tratamentul adecvat.

Reacții cutanate

În asociere cu utilizarea AINS au fost raportate foarte rar reacții adverse grave, câteva fatale, inclusiv dermatita exfoliativă, reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică), (vezi pct. 4.8). Date din studiile observaționale sugerează faptul că utilizarea piroxicam poate fi asociată cu un risc mai mare de reacții cutanate grave decât alte AINS non-oxicamice. Pacienții prezintă cel mai mare risc de apariție al acestor reacții la începutul tratamentului, debutul reacției apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Tratamentul cu piroxicam trebuie întrerupt la prima apariție a eritemului cutanat, leziunilor mucoase sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edeme.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru piroxicam.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu piroxicam numai după evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc în ceea ce privește apariția de boli cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Similar altor medicamente cu același tip de acțiune, unii pacienți au prezentat valori crescute ale uree sanguine, care nu au depășit o anumită valoare în timpul tratamentelor prelungite. Aceste valori au revenit la normal după întreruperea tratamentului.

Se recomandă monitorizarea glicemiei la pacienții cu diabet zaharat și a timpului de protrombină la pacienții aflați în terapie concomitentă cu anticoagulante cu derivați de dicumarol.

Medicamentul, similar altor antiinflamatoare nesteroidiene, reduce agregarea trombocitară și prelungește timpul de coagulare; acestea trebuie luate în considerare când se fac teste sanguine sau pacienții sunt tratați cu antiagregante plachetare.

Deoarece au observate modificări oftalmologice în timpul terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene, se recomandă controale periodice în timpul tratamentelor prelungite.

Deoarece comprimatele conțin lactoză pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Similar altor AINS, trebuie evitată utilizarea piroxicamului în asociere cu acidul acetilsalicilic sau utilizarea concomitentă cu alte AINS, inclusiv alte formulări de piroxicam, deoarece nu există date adecvate care să demonstrează că asemenea asocieri determină o îmbunătățire mai mare decât cea obținută doar cu piroxicam; în plus, posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse este crescută (vezi pct. 4.4).

Studiile la om au demonstrat că utilizarea concomitentă a piroxicamului și acidului acetilsalicilic reduce concentrația plasmatică de piroxicam la aproximativ 80% din valoarea normală. Corticosteroizi: risc crescut de ulceratii sau hemoragii gastro-intestinale (vezi pct. 4.4)

Medicamente anticoagulante: AINS, inclusiv piroxicam, pot intensifica efectul medicamentelor anticoagulante, cum ar fi warfarina. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a piroxicamului cu anticoagulante, cum este warfarina (vezi pct. 4.3).

Antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): risc crescut de hemoragii gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de litiu cu un antiinflamator nesteroidian crește concentrația plasmatică a litiului la valori toxice (se va controla litemia și se va adapta doza).

Fixarea de proteinele plasmatică este mare și de aceea poate influența legarea de proteinele plasmatică a altor medicamente.

Absorbția piroxicamului este ușor crescută după administrarea cimetidinei. Oricum, această creștere nu s-a dovedit a fi clinic semnificativă.

Există alte interacțiuni posibile: medicamentul poate reduce eficacitatea diureticelor, și probabil a antihipertensivelor.

În cazul administrării concomitente a medicamentelor care conțin potasiu sau a diureticelor care pot determina retenție de potasiu, există un risc suplimentar de creștere a concentrațiilor plasmatică de potasiu (hipokalemie) cu potențial letal.

Metotrexat: crește toxicitatea hematologică a metotrexatului prin scăderea clearance-ului renal (se va face control hematologic).

Digoxină: crește concentrația plasmatică a acesteia și riscul toxic. Beta-blocante adrenergice: reduce efectul antihipertensiv al acestora. Ciclosporină: crește riscul nefrotoxicității.

Trombolitice: crește riscul hemoragic.

Zidovudină: crește toxicitatea acesteia favorizând apariția anemiei severe (se va face control hematologic la 8 și 15 zile).

A se evita consumul de alcool etilic.

Poate reduce eficacitatea dispozitivelor uterine.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a antiinflamatoarelor nesteroidiene cu chinolone.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-au observat efecte teratogene după administrarea piroxicamului la femeia gravidă.

Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea piroxicamului poate provoca oligoamnios, care apare în caz de disfuncție renală fetală. Poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și, de obicei, este reversibil la întreruperea tratamentului. În primul și al doilea trimestru de sarcină, piroxicamul nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă piroxicamul se utilizează de o femeie care încearcă să conceapă un copil sau în primul și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică posibil, iar durata tratamentului cât mai scurtă.

Monitorizarea prenatală pentru oligoamnios trebuie luată în considerare după expunerea la piroxicam timp de câteva zile, începând cu săptămâna a 20 a de sarcină. Tratamentul cu piroxicam trebuie întrerupt dacă se constată oligoamnios.

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardio-pulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară)
- disfuncție renală (vezi mai sus)

La sfârșitul sarcinii, mama și fătul pot fi expuși la:

posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici

inhibarea contracțiilor uterine, care determină întârzierea sau prelungirea travaliului.
În consecință, piroxicamul este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină (vezi pct 4.3 și 5.3)

Dacă este absolut necesar se va administra numai în primele 5 luni ale sarcinii cu prudență și numai la indicația medicului.

Piroxicamul se excretă în cantități mici în laptele matern, iar experimental inhibă lactația. De aceea, se evită administrarea în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Medicamentul poate altera starea de alertă corticală până la a compromite capacitatea de a conduce autovehicule sau de a efectua activități care necesită reflexe rapide.

4.8 Reacții adverse

Investigații diagnostice: în literatura de specialitate sunt menționate cazuri rare de pozitivare a anticorpilor antinucleari la pacienții cărora li s-a administrat piroxicam.

Tulburări cardiace: reacțiile adverse raportate în asociere cu tratamentul cu AINS au fost edemul și insuficiența cardiacă. Rar, s-au raportat palpitații.

Tulburări hematologice și limfatice: a fost observată scăderea hemoglobinei și hematocritului, fără a fi asociată cu sângerări gastro-intestinale evidente. Au fost raportate: anemie, trombocitopenie și purpură non-trombocitopenică (Henoch-Schoenlein), leucopenie și eozinofilie. Rar, au fost raportate: anemie aplastică și anemie hemolitică. Rar a fost raportat epistaxis.

Tulburări ale sistemului nervos: rar, au fost raportate amețeli, cefalee, somnolență, paretezii. Cu frecvență necunoscută, (nu poate fi estimat din datele disponibile), meningită aseptică.

Tulburări oculare: rar, s-au raportat edem palpebral, vedere încețoșată și iritație oculară. Oftalmoscopia de rutină și examinarea cu lampa cu fantă nu au evidențiat modificări oculare.

Tulburări acustice și vestibulare: poate să apară tinitus. Rar, a fost raportată apariția vertijului, tulburări de auz.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: rar au fost raportate dispnee.

Tulburări gastro-intestinale: simptomele gastro-intestinale sunt reacțiile adverse cel mai frecvent întâlnite, dar în marea lor majoritate nu influențează evoluția tratamentului. Acestea includ: stomatită, anorexie, durere epigastrică, gastrită, greață, vărsături, constipație, disconfort abdominal, flatulență, diaree, durere abdominală și indigestie. S-au raportat cazuri rare de pancreatită. S-au raportat ulceratii gastro-duodenale, hemoragii și perforații gastro-intestinale (incluzând hematemă și melenă), rar, cu evoluție letală.

Examinarea obiectivă a aspectului mucoasei gastrice și a sângelui pierdut în intestin a demonstrat faptul că administrarea zilnică a unei doze de 20 mg piroxicam, în priză unică sau fracționat, produce efecte iritative la nivelul tractului gastro-intestinal mai puțin semnificative decât acidul acetilsalicilic.

Administrarea pe termen lung a unei doze zilnice de 20 mg piroxicam sau mai mari, se asociază cu un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse gastro-intestinale, care pot să apară și la doze mai mici de piroxicam (vezi pct. 4.2).

Tulburări renale și de căi urinare: rar, au fost raportate nefrită interstițială, sindrom nefrotic, insuficiență renală și necroză papilară renală

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: erupții cutanate și prurit. Rar, au fost raportate onicoliză și alopecie. Mai puțin frecvent, a apărut fotosensibilitatea. Similar altor AINS, pot să apară, în cazuri rare, necroliza epidermică toxică (boala Lyell) și sindromul Stevens-Johnson. Rar, au fost raportate erupții veziculo-buloase.

Cu frecvență necunoscută, (nu poate fi estimat din datele disponibile) sindromul DRESS.

Tulburări metabolice și de nutriție: hipoglicemie, hiperglicemie, creșterea sau scăderea greutateii.

Tulburări vasculare: hipertensiunea arterială

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: stare generală de rău.

Tulburări ale sistemului imunitar: rar, au fost raportate reacții de hipersensibilitate cum sunt anafilaxia, bronhospasmul, urticaria/edem angioneurotic, vasculita și boala serului.

Tulburări hepatobiliare: au fost observate modificări ale diferiților parametri ai funcției hepatice.

Similar altor AINS, la unii pacienți pot să apară valori serice crescute ale transaminazelor în timpul tratamentului cu piroxicam. Au fost raportate reacțiile adverse hepatice severe, inclusiv icter și cazuri de hepatită cu evoluție letală. Deși astfel de reacții adverse sunt rare, dacă valorile anormale ale testelor hepatice persistă sau se agravează, dacă valorile anormale ale testelor funcției hepatice persistă sau se agravează, dacă apar semne clinice și simptome ale unei boli hepatice sau dacă apar manifestări sistemice (de exemplu eozinofilie, erupții cutanate etc.) administrarea piroxicamului trebuie întreruptă.

Tulburări psihice: rar, au fost raportate insomnie, depresie, nervozitate, halucinații, modificări comportamentale, coșmaruri, confuzie mentală.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În cazul supradozării Flamexin se recomandă întreruperea administrării și instituirea tratamentului simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sistemul musculo-scheletic; antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, oxicami, codul ATC: M01AC01

Flamexin este o nouă formulare a piroxicamului, în care substanța activă formează un complex cu β -ciclodextrină. β -ciclodextrina este un oligozaharid ciclic obținut din amidon prin hidroliză enzimatică. Datorită structurii sale chimice, β -ciclodextrina poate forma complexe de incluziune ('încapsulare moleculară') cu diverse medicamente, îmbunătățind unele din proprietățile acestora, cum ar fi solubilitatea, stabilitatea și biodisponibilitatea.

Piroxicam- β -ciclodextrina este foarte solubil în apă și este absorbit complet de 2 ori mai rapid decât piroxicamul după administrarea orală sau rectală.

Solubilitatea îmbunătățită determină creșterea concentrației plasmatice a piroxicamului, ceea ce înseamnă că se atinge concentrația plasmatică maximă foarte repede, fapt manifestat clinic prin instalarea mai rapidă și mai intensă a efectelor terapeutice.

Prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică a Flamexin implică administrarea o dată pe zi, comparativ cu piroxicamul. Datorită acestor proprietăți farmacodinamice și farmacocinetice, Flamexin este indicat pentru durerile mari reumatice și/sau boli inflamatorii cu afectarea funcționalității normale a aparatului locomotor la care este necesară obținerea rapidă și intensă a efectului terapeutic.

În testul edemului indus la nivelul labei de șobolan, Flamexin a avut un efect antiinflamator mai puternic decât piroxicamul, în primele ore după administrare a fost de 2-3 ori mai activ decât piroxicamul administrat pe cale orală sau rectală

Activitatea analgezică a fost determinată la șoarece folosind testul de inducere cu fenilchinolonă; la 5 minute după tratament, s-a obținut un efect inhibitor maxim de 99% cu Flamexin și 78% cu piroxicam. Valorile indicelui terapeutic pentru Flamexin și piroxicam au fost calculate comparând efectele antiinflamatoare, folosind ca modele standard testul edemului indus la nivelul labei de șobolan și testul gastro-iritant.

Flamexin administrat pe cale orală a avut un indice terapeutic de 2,65 ori mai mare decât piroxicamul administrat oral; indicele terapeutic al Flamexinului administrat rectal a fost de 2,31 ori mai mare decât Flamexin administrat pe cale orală.

Tolerabilitatea gastro-intestinală îmbunătățită a Flamexin a fost confirmată la om în 3 studii dublu-orb controlate, în care cantitatea de sânge din materiile fecale a fost determinată folosind metoda marcării cu Cr^{51} a eritrocitelor. În timpul acestor studii, durata tratamentului a fost de 28 de zile. Două dintre studii au arătat o pierdere de sânge din materiile fecale mai mică cu Flamexin la sfârșitul perioadei de 4 săptămâni, în timp ce al treilea studiu a arătat o tendință similară.

Într-un alt studiu, a fost comparată tolerabilitatea gastrică a Flamexin, indometacin și placebo după administrare pe o perioadă de 14 zile, fiind evaluată și diferența de potențial gastric. Flamexin a determinat mai puține efecte asupra acestui parametru decât piroxicam sau indometacin, cu o directă proporționalitate între diferența de potențial gastric maximă și scorurile endoscopice.

În concluzie, Flamexin prezintă un raport al activității farmacodinamice și toxicității gastrice favorabil comparativ cu piroxicam.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală sau rectală a Flamexin, se absoarbe numai substanța activă (piroxicam), nu întreg complexul.

Studiile la voluntari sănătoși au demonstrat că la doze echivalente (20 mg piroxicam), concentrația plasmatică maximă se atinge mult mai repede cu Flamexin (în 30 – 60 minute), comparativ cu piroxicam administrat pe cale orală (cu o medie de 2 ore) și piroxicam administrat pe cale rectală (6-7 ore).

Timpul de înjumătățire și K_{el} nu diferă comparativ cu cele ale piroxicamului, deoarece complexarea cu β -ciclodextrină influențează numai absorbția nu și cinetica eliminării.

Pentru toate formele farmaceutice de Flamexin și piroxicam, excreția urinară a substanței active după 72 ore este de aproximativ 10% din doza administrată.

După administrarea orală a complexului, nu a fost detectată în urină sau plasmă β -ciclodextrina nemodificată. β -ciclodextrina este metabolizată în colon de microflora bacteriană în dextrină liniară, maltoză și glucoză.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doză unică

DL₅₀ (șobolani): 298 mg/kg (oral); > 214 mg/kg (rectal) DL₅₀ (șoarece): 167 mg/kg (oral)

DL₅₀ cobai): 270 mg/kg (oral)

DL₅₀ (iepure): 232 mg/kg (oral)

Toxicitate după doze repetate pe termen mediu

Maimuță (28 de zile, oral): 1.2 – 4.0 mg și zi bine tolerat; 12-36 mg pe zi: apariția leziunilor gastrice, semnificative doar la doza maximă.

Cobai (14 zile, rectal): 4 mg/kg și zi, tolerabilitate locală bună, simptome de anemie, creșterea ureei.

Toxicitate după doze repetate pe termen lung

Șobolan (26 săptămâni, oral): 0.6 mg/kg și zi, bine tolerat, 1.9 și 6.0 mg/kg și zi: semne de toxicitate gastrică și renală. După 8 săptămâni, anemia, leucocitoza, neutrofilia și leziunile renale și gastro-enterice au dispărut.

Maimuțe (26 săptămâni, oral): 1.2 mg/kg și zi: tolerabilitate foarte bună; 4.0 și 12.0 mg/kg și zi semne slabe și moderate de toxicitate renală, trecătoare la doze mici.

Teratogenitate și toxicitate fetală

Studii efectuate la anumite animale (iepure și șobolan) au arătat că nu prezintă toxicitate embrionară – fetală, efecte asupra fertilității, funcției de reproducere și sarcinii.

Mutagenitate

Testele *in vitro* și *in vivo* nu au arătat acțiune mutagenă sau carcinogenă sau interferență cu sistemul imun.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

Crospovidonă

Amidon glicolat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Amidon pregelatinizat

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/PVDC-Al/PVDC a câte 10 comprimate.

Cutie cu 2 blistere din PVC/PVDC-Al/PVDC a câte 10 comprimate.

Cutie cu 3 blistere din PVC/PVDC-Al/PVDC a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Chiesi Farmaceutici SpA
Via Palermo, 26/A, 43122, Parma, Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15961/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: aprilie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.