

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SERMION 30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține nicergolină 30 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate
Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben-opac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SERMION este indicat ca adjuvant în:

- tratamentul simptomatic al afecțiunilor caracterizate prin deteriorarea funcției cognitive asociate demenței vasculare (demență multiinfarct), afecțiunilor degenerative asociate demenței (demență senilă și presenilă de tip Alzheimer, demență Parkinson). Are efecte favorabile și asupra tulburărilor de comportament și dispoziție. Medicamentul influențează favorabil capacitatea de vigilență, funcția de concentrare și starea emoțională. Prin îmbunătățirea activității zilnice, pacientul își recapătă încrederea în forțele proprii și se ameliorează comunicarea sa cu anturajul.
- tulburări vasculare și metabolice cerebrale apărute în cazul accidentelor vasculare cerebrale trombotice;
- în terapia de recuperare la pacienții cu hemiplegie;
- tratamentul tulburărilor cohleo-vestibulare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza inițială recomandată este de 30-60 mg nicergolină (1-2 comprimate filmate SERMION administrată în una sau două prize).

Se recomandă administrarea dimineața și înaintea unei mese principale. Comprimatele se administrează întregi, fără a se mesteca, cu o cantitate suficientă de lichid. Dacă se prescrie o doză unică, este preferabilă administrarea la micul dejun.

Dozele și durata tratamentului sunt în directă legătură cu severitatea afecțiunii.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților vârstnici, conform studiilor farmacocinetice și de tolerabilitate.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea SERMION la copii. Siguranța și eficacitatea nicergolinei la copii nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Utilizarea în insuficiență renală

Deoarece excreția renală este calea principală de eliminare (80%) a nicergolinei și a metaboliților săi, este indicată reducerea dozelor în cazul pacienților cu insuficiență renală (creatinină serică $\geq 2\%$) (vezi pct. 5.2).

Efectul tratamentului se instalează treptat. Deoarece tratamentul durează, de obicei, perioade lungi de timp, la intervale adecvate, dar cel puțin o dată la 6 luni, este necesar control medical periodic, medicul evaluând oportunitatea continuării tratamentului.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la nicergolină, alți alcaloizi din ergot sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.;
- Infarct miocardic recent;
- Hemoragii acute;
- Tumori cerebrale asociate cu sindrom de hipertensiune intracraniană;
- Bradicardie marcată (< 50 bătăi pe minut);
- Hipotensiune ortostatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Studiile cu doze unice sau repetate de nicergolină au indicat faptul că nicergolina poate să scadă valorile tensiunii arteriale sistolice și, într-o măsură mult mai mică, ale tensiunii arteriale diastolice, la pacienți normotensivi și hipertensivi. Aceste efecte pot să varieze, alte studii nedemonstrând modificări ale valorilor tensiunii arteriale sistolice sau diastolice.

Agoniștii simpatomimeticilor (alfa și beta) trebuie utilizați cu precauție în cazul pacienților cărora li se administrează nicergolină (vezi pct. 4.5).

Se recomandă administrarea cu prudență în doze mici a nicergolinei în caz de hipotensiune arterială sau bradicardie.

La pacienții cu insuficiență renală excreția medicamentului și a metaboliților săi este scăzută, fiind necesară o reducere a dozei.

Nicergolina trebuie administrată cu prudență pacienților cu hiperuricemie sau antecedente de gută și/sau în timpul tratamentului concomitent cu medicamente care pot influența metabolismul și eliminarea acidului uric (vezi pct. 4.8).

Utilizarea unor alcaloizi de ergot cu activitate asupra receptorului serotoninergic 5HT 2β a fost asociată cu fibroză (ex. pulmonară, cardiacă, valvulară și retroperitoneală).

Simptome de ergotism (incluzând greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și vasoconstricție periferică) au fost raportate la ingerarea anumitor alcaloizi de ergot și a derivaților acestora. Medicii trebuie să fie informați cu privire la semnele și simptomele de supradozaj cu ergot înainte de a prescrie această clasă de medicamente.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nicergolina trebuie administrată cu prudență în cazul tratamentului concomitent cu următoarele medicamente:

- Medicamente antihipertensive (nicergolina poate potența efectul acestora). Nicergolina poate potența efectul cardiac al medicamentelor beta-blocante.
- Medicamente simpatomimetice (alfa și beta): nicergolina poate antagoniza efectul vasoconstrictor al medicamentelor simpatomimetice din cauza efectului său blocant alfa-adrenergic (vezi pct. 4.4).
- Medicamente metabolizate de CYP 2D6: deoarece nicergolina este metabolizată de izoenzima CYP 2D6, interacțiunile cu alte medicamente metabolizate prin aceeași cale nu pot fi excluse.
- Medicamente anticoagulante și antiagregante (de exemplu, acid acetilsalicilic) - nicergolina inhibă agregarea trombocitară și reduce vâscozitatea sanguină; de aceea, timpii de sângerare pot fi prelungiți. Monitorizarea frecventă a timpilor de sângerare este recomandată în cazul acestor pacienți.
- Medicamente care pot influența metabolismul acidului uric (nicergolina poate afecta metabolismul și excreția acidului uric, determinând creșterea asimptomatică a concentrației serice de acid uric).
- Administrarea concomitentă a medicamentelor nootrope necesită ajustarea dozelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nicergolina nu a determinat toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri gestați. Nu s-au efectuat studii la femei însărcinate. Având în vedere indicațiile aprobate, administrarea nicergolinei femeilor însărcinate sau care alăptează este improbabilă.

Nicergolina nu trebuie administrată în timpul sarcinii decât dacă posibilele beneficii aduse pacientei justifică posibilele riscuri asupra fătului.

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă nicergolina se excretă în laptele uman. De aceea, nu se recomandă administrarea nicergolinei în cazul femeilor care alăptează.

Fertilitatea

Nicergolina nu a afectat fertilitatea în cadrul unui studiu efectuat la șobolani masculi. Cu toate acestea, nicergolina a scăzut fertilitatea la femelele de șobolan cărora li s-au administrat 50 mg/kg și zi (de 8 ori doza maximă recomandată pentru uz uman de 60 mg/zi în funcție de raportul mg/m²) (vezi pct 5.3).

Implicațiile clinice ale descoperirilor în urma studiilor efectuate la animale (la doze supratherapeutice) pentru pacienții umani nu sunt cunoscute.

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

Deși efectele clinice ale nicergolinei includ îmbunătățirea stării de vigilență și concentrare, efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje nu au fost studiate în mod specific. În funcție de boala de bază a pacienților, se recomandă precauție.

În timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avută în vedere posibilitatea apariției ocazionale a amețelilor sau somnolenței (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărui grup de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări psihice			Agitație, Confuzie, Insomnie			
Tulburări ale sistemului nervos			Somnolență, Amețeli, Cefalee			Senzație de căldură ^a
Tulburări vasculare			Hipotensiune, hiperemie			
Tulburări gastro-intestinale		Disconfort abdominal	Diaree, Greață, Constipație			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Prurit			Erupție cutanată tranzitorie ^a
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare						Fibroză ^a
Investigații diagnostice			Creșterea concentrației de acid uric sanguin			

^a Evaluarea frecvenței reacțiilor adverse a fost bazată pe studiile din cadrul Rezumatului de siguranță integrat (reacții rezultate în urma tratamentului, toate cauzalitățile). Conținutul acestei analize de siguranță integrată conține date provenite din 8 studii controlate, în regim dublu-orb, la pacienți cu demență ușoară până la moderată, în cadrul cărora 1246 pacienți au fost expuși la nicergolină. „Regula celor 3” nu a fost aplicată, deoarece setul de date al Rezumatului de siguranță integrat pentru nicergolină a avut un număr mai mic de 3000 subiecți.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la unii derivați de ergot:

- Pneumopatie interstițială izolată sau cu implicare pleurală, implicare pleurală izolată, fibroză pulmonară

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Ingestia unei cantități mari de nicergolină poate induce o scădere accentuată, tranzitorie a tensiunii arteriale și bradicardie. Intensitatea reacțiilor adverse poate varia interindividual. De obicei nu este necesar nici un tratament; este suficient ca pacientul să se întindă pentru câteva minute. În cazul excepțional al unei deficiențe majore de irigare a creierului și inimii, poate fi recomandată reechilibrarea hidroelectrolitică, administrarea de simpatomimetice, cu monitorizarea continuă a tensiunii arteriale.

Nu există antidot specific. Tratamentul supradozajului constă în evacuarea conținutului gastric prin provocarea de vărsături și scăderea absorbției prin lavaj gastric, administrarea de cărbune activat și accelerarea tranzitului gastro - intestinal (sulfat de sodiu) și tratament simptomatic de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vasodilatatoare periferice, alcaloizi din ergot, cod ATC: C04AE02.

Mecanism de acțiune

Nicergolina este un derivat semisintetic de ergot cu activitate blocantă alfa-1-adrenergică. Are efect vasodilatator cerebral și periferic determinat atât de blocarea receptorilor alfa-adrenergici cât și prin acțiunea directă de relaxare a musculaturii netede vasculare. Nu are efect vasodilatator asupra circulației coronariene.

Efecte farmacodinamice

Studiile cu doze unice sau repetate de nicergolină au indicat faptul că nicergolina poate să scadă valorile tensiunii arteriale sistolice și, într-o măsură mult mai mică, ale tensiunii arteriale diastolice, la pacienți normotensivi și hipertensivi. Aceste efecte pot să varieze, alte studii nedemonstrând modificări ale valorilor tensiunii arteriale sistolice sau diastolice.

Unele dintre efectele farmacodinamice ale nicergolinei constau în efectul vasodilatator cerebral și periferic, cu creșterea fluxului arterial, evidentă în special la pacienții cu insuficiență circulatorie datorată arteriopatiei și un efect metabolic de îmbunătățire a utilizării oxigenului și glucozei la nivel celular. Pe lângă aceste efecte nicergolina are și un efect inhibitor al agregării plachetare, demonstrat atât *in vitro* cât și *in vivo* în studiile preclinice și clinice efectuate.

În studiile preclinice efectuate, nicergolina are un spectru larg de acțiune pe mecanismele celulare și moleculare implicate în fiziopatologia demenței senile. Intensifică neurotransmisia colinergică și catecolaminergică și îmbunătățește deficitele cognitive asociate, stimulează turnoverul fosfoinozitolului, modulează translocarea proteinkinazei C (PKC) și procesarea proteinei precursora a amiloidului pe calea alfa-secretazei, mediate de PKC (proteinkinaza C): crește fluxul sangvin cerebral, crește recaptarea și utilizarea glucozei, crește biosinteza proteinelor și a acizilor nucleici, previne distrugerea neuronilor prin stress oxidativ sau apoptoză, și interacționează cu procesele mediate de factori de creștere neuronală endogeni, având rol trofic pentru neuronii colinergici.

După administrare orală, nicergolina este metabolizată rapid și extensiv, rezultând o serie de metaboliți activi, de asemenea cu efecte observate la mai multe niveluri ale SNC, care pe lângă rolul trofic

acționează pe diferite sisteme neurotransmițătoare și mecanisme de transducție.

Nicergolina îmbunătățește funcția cerebrală colinergică, mai ales la animalele bătrâne. Tratamentul de durată al șobolanilor bătrâni previne, *in vivo*, atât reducerea concentrației Ach, dependentă de vârstă (la nivelul cortexului și corpilor striati), precum și reducerea eliberării Ach (la nivelul hipocampusului). După tratamentul oral prelungit cu nicergolină au mai fost observate creșterea activității CAT (colin-acetiltransferază) și a densității receptorilor muscarinici. Mai mult, în experimentele *in vivo* și *in vitro*, nicergolina inhibă semnificativ activitatea AchE (acetilcolinesterază). În anumite experimente de acest tip, efectele neurochimice au fost paralele cu îmbunătățiri comportamentale constante, cum ar fi testul labirintului radial, tratamentul cronic cu nicergolină inducând la animalele în vârstă un răspuns similar celui de la animalele mai tinere.

Nicergolina a fost de asemenea capabilă să îmbunătățească la animale deficitul cognitiv indus de anumiți agenți (hipoxie, ECT, scopolamină). Doze mici de nicergolină administrate oral cresc turnover-ul dopaminei la animalele în vârstă, mai ales în aria mezolimbică, probabil prin modularea receptorilor dopaminergici.

Nicergolina îmbunătățește la animalele bătrâne mecanismele de transducție a semnalelor celulare. Tratamentul oral, cronic și exclusiv, a crescut turnover-ul bazal și agonist-sensibil al fosfoinozitolului. Nicergolina induce de asemenea și translocarea în compartimentul celular al izoformelor PKC Ca-dependente. Aceste enzime sunt implicate în mecanismul de secreție al APP (proteina precursoră a amiloidului), ducând la creșterea eliberării sale și la scăderea producției anormale de beta-amiloid, cum a fost demonstrat în culturile celulare de neuroblastom uman.

Prin efectul antioxidant și prin activarea enzimelor de detoxifiere, nicergolina previne stresul oxidativ al celulelor nervoase cauzator al morții celulare, precum și apoptoza, fapt demonstrat de studii pe modele experimentale *in vivo* și *in vitro*. Nicergolina reduce scăderea expresiei, legată de vârstă, a ARNm-sintetazei oxidului nitric neuronal (nNOS), ceea ce poate contribui la ameliorarea funcției cognitive.

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate studii de farmacodinamie folosind tehnici de EEG computerizat, atât cu voluntari vârstnici și tineri, cât și cu pacienți vârstnici cu afecțiuni cognitive. Nicergolina normalizează EEG la pacienții în vârstă și la adulții tineri supuși hipoxiei, crescând activitatea de tip α și β și scăzând activitatea de tip δ și θ . Ca urmare a tratamentului cronic cu nicergolină (2-6 luni), la pacienții afectați de demență ușoară până la moderată de diferite etiologii (SDAT și MID) s-au înregistrat modificări pozitive ale variației negative contingente și ale potențialelor evocate. Aceste modificări sunt corelate cu ameliorarea clinică.

În concluzie, nicergolina acționează prin modularea unui spectru larg de mecanisme celulare și moleculare implicate în fiziopatologia demenței.

Studii dublu-orb controlate cu placebo au implicat peste 1500 pacienți cu demență (de tip Alzheimer, vasculară sau mixtă), tratați cu 60 mg nicergolină pe zi sau placebo. După tratamentul de durată cu nicergolină, a fost observată ameliorarea continuă a tulburărilor cognitive și comportamentale. Aceste modificări au fost observate după 2 luni de tratament și s-au menținut pe parcursul unui an de tratament.

Au fost influențate favorabil tulburările de memorie și concentrare, tulburările afective, lipsa de inițiativă și a motivației, tulburările de comportament și disfuncțiile somatice cum sunt oboseala, inapetența sau vertijul. Aceste efecte terapeutice au fost demonstrate prin intermediul evaluării efectuate de către medici utilizând teste psihometrice, testelor psihologice realizate de către pacienți, și prin intermediul evaluării activităților zilnice privind relațiile interpersonale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, nicergolina se absoarbe rapid și aproape complet. Radioactivitatea plasmatică maximă după administrarea de doze mici (4-5 mg) de nicergolină marcată radioactiv la voluntarii sănătoși, a fost obținută în 1,5 ore. Totuși, dozele orale terapeutice (30 mg) de nicergolină marcată radioactiv cu [³H] la voluntarii sănătoși, au dus la o radioactivitate plasmatică maximă în 3 ore, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 15 ore.

Biodisponibilitatea absolută a nicergolinei după administrarea orală este de aproximativ 5%, datorită metabolizării intense la primul pasaj hepatic.

La 1 oră de la administrarea orală a ¹⁴C-nicergolinei la șobolani (5 mg/kg), nicergolina și principalul său metabolit activ farmacodinamic, MMDL (1,6-dimetil-8β-hidroxitil-10α-metoxi-ergolină, 50% din radioactivitatea totală) au fost detectate în creier. După administrarea orală de doze terapeutice la voluntarii sănătoși, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a radioactivității plasmatice a fost de 81% și de 6%, calculate pentru principalii metaboliți ai nicergolinei – MDL (6-metil-8 β-hidroxitil-10α -metoxi-ergolină) și, respectiv, MMDL. Concentrațiile plasmatice maxime ale MMDL și MDL au fost atinse în aproximativ 1 h și 4 h de la administrare, cu un timp de înjumătățire de 13 h și, respectiv, 14 h. În studiile clinice care au inclus voluntari sănătoși tratați cu 30-60 mg nicergolină, s-a demonstrat farmacocinetica lineară a acesteia.

Distribuție

Volumul de distribuție este relativ mare, >105 l, ceea ce reflectă, probabil, metabolismul la nivel sanguin și distribuția în celulele sanguine și/sau țesuturi. Nicergolina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice umane, cu afinitate mai mare pentru α-glicoproteina acidă decât pentru albumina serică. Deoarece concentrația plasmatică a α1-glicoproteinei poate crește la pacienții vârstnici în condiții patologice, de exemplu în cazul proceselor inflamatorii acute, afecțiuni maligne sau stres, concentrația efectivă a substanței active poate fi redusă în aceste condiții.

Metabolizare

Principală cale de eliminare a nicergolinei este metabolizarea hepatică.

Nicergolina este metabolizată extensiv la primul pasaj hepatic. Principală cale de metabolizare constă în hidroliza legăturii esterice, rezultând MMDL, iar apoi, prin demetilare, MDL. Procesul de demetilare are loc prin acțiunea catalitică a izoenzimei CYP2D6. La om se formează mai ales MDL, care reprezintă 50% din doza totală și 74% din radioactivitatea regăsită în urină.

Excreția

Excreția urinară este principală cale de eliminare atât la om, cât și la animale, 80% și numai 10-20% din doza totală marcată radioactiv fiind recuperate din urină și, respectiv, fecale.

Pacienți cu insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii nicergolinei a fost evaluat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (Clcr 60-80 ml/min), moderată (Clcr 30-50 ml/min) și severă (Clcr 10-25 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală ușoară (n=5), moderată (n=5) și severă (n=4) s-au observat diferențe semnificative cu privire la cantitatea de MDL excretată în urină în primele 120 de ore după administrarea orală a unei doze de 30 mg de nicergolină (38,1%, 42,6% și, respectiv, 25,7% din doză); pentru MMDL, valorile corespunzătoare au fost de 1,7%, 0,6% și, respectiv, 0,2%.

Pacienții cu insuficiență renală severă au prezentat o scădere semnificativă a excreției de MDL în urină, comparativ cu celelalte două grupuri. În plus, pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă au prezentat o scădere medie a excreției urinare de MDL (0-72 ore) de 32%, 32% și 59%, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, într-un alt studiu efectuat cu doza de 30 mg.

Farmacocinetica nicergolinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Farmacocinetica nicergolinei nu a fost studiată la copii.

Influența vârstei asupra farmacocineticii nicergolinei nu a fost studiată pe deplin.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Studiile de toxicitate acută efectuate la diferite specii de animale au evidențiat o marjă largă de siguranță, cu valori ale dozei letale 50 (DL50) de 20 - 47 mg/kg și zi după administrarea intravenoasă și 790 - 2950 mg/kg și zi după administrarea orală. Doza orală unică cu efect letal a fost de 2800 mg/kg la șobolani și de 860 mg/kg la șoareci. Tabloul clinic al intoxicației a evidențiat sedare, ataxie, dispnee, exoftalmie și tremor. Decesul a apărut după bradicardie și convulsii tonicoclonice.

Toxicitate subcronică și cronică

În cursul studiilor de toxicitate subacută și cronică, dozele orale multiple de nicergolină nu au produs leziuni tisulare grave la nivelul organului-țintă. Simptome de toxicitate ușoară și moderată au fost observate la doze de cel puțin 10 ori mai mari decât doza terapeutică. Nicergolina produce mult mai puține reacții adverse periferice decât medicamentele pur colinomimetice. Conform studiilor efectuate la șoareci, șobolani și câini, cu doze de 100 mg/kg, 790 mg/kg și, respectiv, 1500 mg/kg, nicergolina nu influențează semnificativ funcția cardiovasculară și renală.

Studii asupra funcției de reproducere

Datele preclinice privind influența nicergolinei administrată oral asupra funcției de reproducere au indicat faptul că nicergolina nu afectează fertilitatea, dezvoltarea embriofetală, perinatală și postnatală. La iepure, efectele teratogene au apărut chiar la cele mai mici doze administrate intramuscular - 4 mg/kg și zi și respectiv, oral - 8 mg/kg și zi. După administrarea intramusculară a unei doze toxice materne de 25 mg/kg și zi au fost observate efecte embriotoxice (greutate fetală redusă) și embriofetale. La șobolan, administrarea intramusculară și orală a unor doze de 10-50 mg/kg și zi, respectiv 5-25 mg/kg și zi a dus la apariția unei osificări premature a scheletului care este atribuită unui flux sanguin crescut prin placentă.

În cadrul unui studiu asupra fertilității, nicergolina nu a avut niciun efect asupra fertilității masculine la doze de până la 50 mg/kg și zi (de 8 ori doza maximă recomandată pentru uz uman de 60 mg/zi în funcție de raportul mg/m²). La femelele de șobolan cărora li s-au administrat 50 mg/kg și zi, s-a înregistrat un număr semnificativ mai redus de gestații, iar la cezariana din ziua 13 de gestație s-a înregistrat un număr semnificativ mai redus de corpi luteali și un număr redus de implantări și embrioni. Cu toate acestea, nu s-au înregistrat efecte asupra puilor femelelor tratate care au fătat în cadrul acestui studiu.

Potențial carcinogen și mutagen

Nu au fost observate efecte nocive în studiile de mutagenitate și carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Carboximetilceluloză sodică

Film

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 6000

Oxid galben de fier (E172)

Emulsie antispumantă

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-PVC cu 30 comprimate filmate.

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Al-PVC a câte 15 comprimate filmate.

Cutie cu 4 blistere din PVC-PVdC/Al-PVC a câte 15 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UPJOHN EESV

Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Olanda

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11445/2019/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie, 2020

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