

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vesistad 5 mg comprimate filmate

Vesistad 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat de Vesistad 5 mg conține succinat de solifenacin 5 mg, echivalent cu solifenacin 3,8 mg.

Fiecare comprimat filmat de Vesistad 10 mg conține succinat de solifenacin 10 mg, echivalent cu solifenacin 7,5 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Fiecare comprimat de 5 mg este rotund, biconvex, de culoare galben-deschis, cu diametrul de 8 mm.

Fiecare comprimat de 10 mg este rotund, biconvex, de culoare roz deschis, cu diametrul de 8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vesistad este indicat la adulți în tratamentul simptomatic al incontinenței de urgență și/sau al frecvenței urinare crescute și senzației de imperiozitate micțională, așa cum pot apărea la pacienții cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți, inclusiv vârstnici

Doza recomandată este de 5 mg solifenacin succinat o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 10 mg solifenacin succinat o dată pe zi.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/minut). Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/minut) trebuie tratați cu prudență și nu li se va administra mai mult de 5 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9) trebuie tratați cu prudență și nu li se va administra mai mult de 5 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Inhibitori potenți ai citocromului P450 3A4

Doza maximă de Vesistad trebuie limitată la 5 mg pe zi în cazul tratamentului concomitent cu ketoconazol sau alți inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A4 utilizați în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea solifenacin la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Prin urmare, Vesistad nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Vesistad trebuie administrat oral și comprimatul trebuie înghițit întreg, cu lichide. Poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Administrarea solifenacin este contraindicată la pacienții cu retenție urinară, tulburări gastro-intestinale severe (inclusiv megacolon toxic), miastenia gravis, glaucom cu unghi îngust și la pacienții cu risc pentru aceste afecțiuni.
- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți hemodializați (vezi pct. 5.2).
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).
- Pacienți cu insuficiență renală severă sau cu insuficiență hepatică moderată, aflați în tratament cu un inhibitor potent al izoenzimei CYP3A4, de exemplu ketoconazol (vezi pct.4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de începerea tratamentului cu Vesistad, trebuie evaluate alte cauze ale micțiunilor frecvente (insuficiență cardiacă sau afecțiune renală). În cazul infecției urinare, se va institui un tratament antibacterian adecvat.

Vesistad trebuie administrat cu precauție la pacienții cu:

- risc crescut de retenție urinară prin obstrucție subvezicală semnificativă clinic
- tulburări obstructive gastro-intestinale
- risc de motilitate gastro-intestinală scăzută
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/minut; vezi pct. 4.2 și 5.2); dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți
- insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de 7 - 9; vezi pct. 4.2 și 5.2); dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți
- cărora li se administrează concomitent un inhibitor potent al izoenzimei CYP3A4, de exemplu ketoconazol (vezi pct. 4.2 și 4.5)
- hernie hiatală/reflux gastroesofagian; pacienți sub tratament cu medicamente care pot să provoace sau să exacerbeze esofagita (cum ar fi bifosfonații)
- neuropatie autonomă

S-au observat prelungiri ale intervalului QT și torsada varfurilor la pacienții cu factori de risc, cum ar fi sindromul de QT prelungit preexistent și hipokaliemie.

Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienții cu etiologie neurogenă a hiperactivității detrusorului.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Cazuri de angioedem cu obstrucție a căilor respiratorii au fost raportate la unii pacienți tratați cu succinat de solifenacin. Dacă apare angioedem, succinatul de solifenacin trebuie întrerupt și trebuie inițiată o terapie și / sau măsuri adecvate.

S-a raportat la unii pacienți tratați cu succinat de solifenacin o reacție anafilactică. La pacienții care dezvoltă reacții anafilactice, succinatul de solifenacin trebuie întrerupt și trebuie inițiată o terapie și / sau măsuri adecvate.

Efectul maxim al Vesistad poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni de tratament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacologice

Tratamentul concomitent cu alte medicamente cu proprietăți anticolinergice poate accentua efectele terapeuțice și reacțiile adverse. Se va alocă un interval de aproximativ o săptămână după întreruperea tratamentului cu Vesistad, înainte de începerea administrării unui alt medicament anticolinergic. Efectul terapeutic al solifenacinului poate fi redus prin administrarea concomitentă de agoniști ai receptorilor colinergici.

Solifenacinul poate reduce efectul medicamentelor care stimulează motilitatea tractului gastro-intestinal, cum sunt metoclopramid și cisaprida.

Interacțiuni farmacocinetice

Studiile *in vitro* au demonstrat că, la concentrații terapeuțice, solifenacinul nu inhibă enzimele microzomiale hepatice umane CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4. Ca urmare, este improbabil ca solifenacinul să influențeze clearance-ul medicamentelor metabolizate de aceste enzime CYP.

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii solifenacinului

Solifenacinul este metabolizat de izoenzima CYP3A4. Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg/zi), un inhibitor potent al izoenzimei CYP3A4, a dus la dublarea valorii ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a solifenacinului, în timp ce administrarea de ketoconazol la doza de 400 mg/zi a dus la triplarea valorii ASC a solifenacinului. Ca urmare, doza maximă de Vesistad trebuie limitată la 5 mg pe zi în cazul tratamentului concomitent cu ketoconazol sau cu alți inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A4 utilizați în doze terapeuțice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol (vezi pct. 4.2).

Tratamentul concomitent cu solifenacin și un inhibitor potent al izoenzimei CYP3A4 este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică moderată.

Efectele inducției enzimatică asupra farmacocineticii solifenacinului și a metaboliților săi nu au fost studiate la fel de bine ca și efectele substraturilor cu afinitate crescută pentru izoenzima CYP3A4 asupra farmacocineticii solifenacinului. Deoarece solifenacinul este metabolizat de izoenzima CYP3A4, există posibilitatea interacțiunilor farmacocinetice cu alte substraturi cu afinitate mai mare față de izoenzima CYP3A4 (de exemplu, verapamil, diltiazem) și inductori ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină).

Efectul solifenacinului asupra farmacocineticii altor medicamente

Contraceptivele orale

Administrarea de Vesistad nu a demonstrat interacțiuni între solifenacin și contraceptivele orale combinate (etinil estradiol/levonorgestrel).

Warfarina

Administrarea de Vesistad nu a influențat farmacocinetica R-warfarinei sau S-warfarinei și efectul acestora asupra timpului de protrombină.

Digoxina

Administrarea de Vesistad nu are efect asupra farmacocineticii digoxinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice disponibile pentru femeile care au rămas gravide în timpul tratamentului cu solifenacin. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilității, dezvoltării embrionare / fetale sau a parturii (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru oameni nu este cunoscut. Trebuie să se acorde atenție prescrierii la femeile gravide.

Alăptarea

Nu există date despre excreția solifenacinului în laptele matern. La șoarece, solifenacin și/sau metabolizii săi au fost excretați în lapte, determinând o incapacitate de a supraviețui dependentă de doză (vezi pct. 5.3). Ca urmare, utilizarea solifenacinului în timpul alăptării trebuie evitată.

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

Deoarece solifenacinul, similar altor anticolinergice, poate să determine vedere încețoșată și, mai puțin frecvent, somnolență și fatigabilitate (vezi pct. 4.8), capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi influențată în mod negativ.

4.8 Reacții adverse

a.Rezumatul profilului de siguranță

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului, acesta poate produce reacții adverse anticolinergice, în general ușoare până la moderate. Frecvența reacțiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză. Cea mai frecventă reacție adversă raportată în cazul solifenacinului este xerostomia. Aceasta a apărut la 11% dintre pacienții tratați cu doza de 5 mg o dată pe zi și la 22% dintre pacienții tratați cu doza de 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienților la care s-a administrat placebo. Severitatea xerostomiei a fost în general ușoară și nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% dintre pacienții tratați cu solifenacin au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

b.Tabel cu rezumatul reacțiilor adverse

Frecvența	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	≥1/10	≥1/100 și <1/10	≥1/1000 și <1/100	≥1/10000 și <1/1000	<1/10000	(care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări			Infecții ale căilor urinare Cistită			
Tulburări ale sistemului imunitar						Reacție anafilactică *
Tulburări metabolice și de nutriție						Apetit alimentar scăzut * Hiperkaliemie *
Tulburări psihice					Halucinații* Stare de confuzie*	Delir*

Tulburări ale sistemului nervos			Somnolență Disgeuzie	Amețeală,* Cefalee*		
Tulburări oculare		Vedere încetoșată	Xeroftalmi e			Glaucom*
Tulburări cardiace						Torsada vârfurilor Interval QT prelungit pe electrocardio gramă * Fibrilație atrială * Palpitații * Tahicardie *
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Uscăciune nazală			Disfonie *
Tulburări gastro- intestinale	Xerostomie	Constipații e Greață Dispepsie Durere abdomina lă	Boala de reflux gastro- esofagian Uscăciune a gâtului	Obstrucție a colonului Fecaloame Vărsături*		Ileus * Disconfort abdominal *
Tulburări hepatobiliare						Tulburări hepatice * Valori anormale ale testelor funcției hepatice *
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Xerodermie	Prurit* Erupții cutanate tranzitorii*	Eritem polimorf* Urticarie* Angioedem*	Dermatite exfoliative *
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv						Slăbiciune musculară *
Tulburări renale și ale căilor urinare			Dificultăți micționale	Retenție urinară		Insuficiență renală *
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Fatigabilitate Edem periferic			

* Observate după punerea pe piață.

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

Simptome

Supradozajul cu succinat de solifenacin poate provoca efecte anticolinergice severe. Cea mai mare doză de succinat de solifenacin administrată accidental unui pacient a fost de 280 mg, într-un interval de 5 ore și a provocat modificări ale stării psihice care nu au necesitat spitalizarea pacientului.

Tratament

În situația unui supradozaj cu succinat de solifenacin, pacientul trebuie tratat cu cărbune activat. Lavajul gastric este util dacă se efectuează în decurs de o oră de la ingerare, dar fără a se induce vărsături.

Ca și în cazul altor anticolinergice, simptomele pot fi tratate astfel:

- efectele nervos-centrale anticolinergice severe, cum sunt halucinațiile sau excitația intensă, pot fi tratate cu fizostigmină sau carbacol.
- convulsiile sau excitația intensă: tratament cu benzodiazepine.
- insuficiența respiratorie: combătută prin instituirea respirației artificiale.
- tahicardia: tratament cu beta-blocante.
- retenția urinară: combătută prin cateterizare urinară.
- midriaza: tratament cu pilocarpină picături oftalmice și/sau amplasarea pacientului în camera obscură.

Ca și în cazul altor antimuscarinice, în caz de supradozaj, trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu risc cunoscut pentru prelungirea intervalului QT (adică hipopotasemie, bradicardie și administrare concomitentă de medicamente cu acțiune cunoscută de prelungire a intervalului QT) și cu boli cardiace relevante preexistente (adică ischemie miocardică, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: urologice, medicamente pentru frecvența urinară crescută și incontinență, codul ATC: G04BD08.

Mecanism de acțiune

Solifenacinul este un antagonist competitiv, specific, al receptorilor colinergici.

Vezica urinară este inervată de sistemul nervos parasimpatic colinergic. Acetilcolina contractă mușchiul neted detrusor prin receptorii muscarinici, dintre care subtipul M3 este predominant implicat. Studiile farmacologice *in vitro* și *in vivo* indică faptul că solifenacinul este un antagonist competitiv al subtipului M3 de receptori muscarinici. În plus, solifenacinul își demonstrează antagonismul specific față de receptorii muscarinici prin afinitatea deosebit de scăzută sau lipsa afinității pentru diverși alți receptori și canale ionice testate.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu solifenacin în doze zilnice de 5 mg și 10 mg a fost studiat în multiple studii clinice dublu orb, randomizate, controlate, la femei și bărbați cu vezică hiperactivă. După cum reiese din tabelul de mai jos, atât doza de 5 mg cât și doza de 10 mg de solifenacin au produs ameliorări semnificative statistic în ceea ce privește criteriile de evaluare principal și secundar, comparativ cu placebo. Eficacitatea a fost observată din prima săptămână de tratament și s-a stabilizat după 12 săptămâni. Un studiu deschis, pe termen lung a demonstrat că eficacitatea s-a menținut timp de cel puțin 12 luni. După 12 săptămâni de tratament, aproximativ 50% dintre pacienții cu incontinență înainte de tratament nu au mai prezentat episoade de incontinență și, în plus, 35% dintre pacienți au prezentat o frecvență micțională de sub 8 micțiuni pe zi. Tratamentul simptomelor vezicii urinare hiperactive duce și la îmbunătățirea unor indicatori ai calității vieții, cum ar fi: percepția generală a stării de sănătate, impactul incontinenței, limitările activității, limitările fizice, limitările sociale, emoțiile, severitatea simptomelor, măsurarea severității și raportul somn/energie.

Rezultatele centralizate a 4 studii controlate, de fază 3, cu durată a tratamentului de 12 săptămâni

	Placebo	Solifenacin 5 mg o dată pe zi	Solifenacin 10 mg o dată pe zi	Tolterodină 2 mg de două ori pe zi
Număr de micțiuni/24 ore				
Valoare medie inițială	11,9	12,1	11,9	12,1
Valoarea medie a reducerii față de valoarea inițială	1,4	2,3	2,7	1,9
% modificare față de valoarea inițială	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
valoarea p*		<0,001	<0,001	0,004
Numărul episoadelor de imperiozitate micțională/24 ore				
Valoare medie inițială	6,3	5,9	6,2	5,4
Valoarea medie a reducerii față de valoarea inițială	2,0	2,9	3,4	2,1
% modificare față de valoarea inițială	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
valoarea p*		<0,001	<0,001	0,031
Numărul episoadelor de incontinență/24 ore				
Valoare medie inițială	2,9	2,6	2,9	2,3
Valoarea medie a reducerii față de valoarea inițială	1,1	1,5	1,8	1,1
% modificare față de valoarea inițială	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
valoarea p*		<0,001	<0,001	0,009
Numărul episoadelor de nicturie/24 ore				
Valoare medie inițială	1,8	2,0	1,8	1,9
Valoarea medie a reducerii față de valoarea inițială	0,4	0,6	0,6	0,5
% modificare față de valoarea inițială	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232

n		0,025	<0,001	0,199
valoarea p*				
Volumul golit/micțiune				
Valoare medie inițială	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Valoarea medie a creșterii față de valoarea inițială	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% modificare față de valoarea inițială	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
valoarea p*		<0,001	<0,001	<0,001
Număr de absorbante/24 ore				
Valoare medie inițială	3,0	2,8	2,7	2,7
Valoarea medie a reducerii față de valoarea inițială	0,8	1,3	1,3	1,0
% modificare față de valoarea inițială	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
valoarea p*		<0,001	<0,001	0,010

Notă: În 4 dintre studiile pivot s-au utilizat solifenacin 10 mg comprimate filmate și placebo. În 2 dintre cele 4 studii s-a utilizat și solifenacin 5 mg comprimate filmate, iar unul dintre studii a inclus tolterodină 2 mg de două ori pe zi.

Nu au fost evaluați în fiecare studiu individual toți parametrii și toate grupurile de tratament. Prin urmare, este posibil ca numerele de pacienți listate să se abată per parametru și grup de tratament.

* Valoarea p pentru comparația pe perechi cu placebo

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea comprimatelor Vesistad, concentrația plasmatică maximă de solifenacin (C_{max}) este atinsă după un interval cuprins între 3 și 8 ore. t_{max} este independent de doză. C_{max} și ASC cresc proporțional cu dozele cuprinse între 5 și 40 mg. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 90%. Ingestia alimentară nu influențează C_{max} și ASC a solifenacinului.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al solifenacinului în urma administrării intravenoase este de aproximativ 600 l. Solifenacinul este în mare măsură (aproximativ 98%) legat de proteinele plasmatică, în principal de α 1-glicoproteina acidă.

Metabolizare

Solifenacinul este metabolizat extensiv de către ficat, în principal de citocromul P450 3A4 (CYP3A4). Totuși, există și căi metabolice alternative, care pot contribui la metabolizarea solifenacinului. Clearance-ul sistemic al solifenacinului este de aproximativ 9,5 l/oră, iar timpul de înjumătățire plasmatică terminal al solifenacinului este cuprins între 45 și 68 ore. După administrarea orală, în afară de solifenacin au fost identificați în plasmă un metabolit activ (4R-hidroxisolifenacin) și trei metaboliti inactivi (N-glucuronid, N-oxid și 4R-hidroxi-N-oxid de solifenacin).

Eliminare

După administrarea unei doze unice de 10 mg solifenacin [marcat cu ^{14}C], aproximativ 70% din radioactivitate a fost decelată în urină și 23% în materiile fecale, după 26 de zile. În urină, aproximativ 11% din radioactivitate este recuperată ca substanță activă nemodificată; aproximativ 18% ca metabolit N-oxid, 9% ca metabolit 4R-hidroxi-N-oxid și 8% ca metabolit 4R-hidroxi (metabolit activ).

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica este liniară în intervalul dozelor terapeutice.

Grupe speciale de pacienti

Vârstnici

Nu se impune ajustarea dozei în funcție de vârstă. Studiile la vârstnici indică faptul că expunerea la solifenacin exprimată ca ASC, după administrarea de succinat de solifenacin (5 mg și 10 mg o dată pe zi) a fost similară la vârstnicii sănătoși (65 până la 80 de ani) și tinerii sănătoși (sub 55 de ani). La vârstnici, rata medie a absorbției exprimată ca t_{max} a fost ușor mai scăzută, iar timpul de înjumătățire plasmatică a fost cu aproximativ 20% mai lung. Aceste mici diferențe au fost considerate ne semnificative clinic.

Farmacocinetica solifenacinului nu a fost evaluată la copii și adolescenți.

Sex

Farmacocinetica solifenacinului nu este influențată de sex.

Rasă

Farmacocinetica solifenacinului nu este influențată de rasă.

Insuficiență renală

ASC și C_{max} ale solifenacinului la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată nu au fost semnificativ diferite de cele ale voluntarilor sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/minut), expunerea la solifenacin a fost semnificativ mai mare decât în grupul de control, cu creșteri ale C_{max} cu aproximativ 30%, ASC cu mai mult de 100% și $t_{1/2}$ cu mai mult de 60%. A fost observată o relație semnificativă statistic între clearance-ul creatininei și clearance-ul solifenacinului. Farmacocinetica la pacienții care efectuează hemodializă nu a fost încă studiată.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de 7 - 9), C_{max} nu este modificată, ASC crește cu 60% și $t_{1/2}$ se dublează. Farmacocinetica solifenacinului la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice bazate pe studii convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după doze repetate, fertilitate, dezvoltare embrio-fetală, genotoxicitate și potențial carcinogen, nu releva riscuri pentru om. În studiile de dezvoltare pre- și postnatală efectuate la șoarece, tratamentul cu solifenacin administrat femelei în timpul alăptării a determinat o rată de supraviețuire postpartum mai mică, cu scăderea în greutate a puilor și dezvoltarea fizică încetinită, la valori ale dozelor relevante clinic. Creșterea ratei mortalității, dependentă de doză, fără semne clinice prelabile, a apărut la șoarecii tineri tratați din ziua 10 sau din ziua 21 după naștere cu doze care au produs un efect farmacologic, iar ambele grupe au avut o mortalitate mai mare, comparativ cu șoarecii adulți. La șoarecii tineri tratați din ziua 10 după naștere, expunerea plasmatică a fost mai mare decât la șoarecii adulți; începând din ziua 21 după naștere, expunerea sistemică a fost comparabilă cu cea de la șoarecii adulți. Nu sunt cunoscute implicațiile clinice ale mortalității crescute la șoarecii tineri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Hipromeloză

Stearat de magneziu

Film:
Hipromeloză
Dioxid de titan
Macrogol 8000
Talc
Oxid galben de fer (E172)

Hipromeloză
Dioxid de titan
Macrogol 8000
Talc
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaj:

Comprimatele sunt ambalate în blistere din PVC/Al, blistere perforate cu doze unitare din PVC/Al, blistere din PVC-PVdC/Al sau blistere din OPA-Al-PVC/Al. Blisterele sunt ambalate în cutii de carton.

Mărimi de ambalaj:

Cutii cu 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 105, 120, 150, 180 și 200 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA M&D SRL
Strada Sfântul Elefterie, nr.18, Parte A, et.1,
Sectorul 5, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14317/2022/01-56

14318/2022/01-56

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2018

Reînnoirea autorizației: Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022