

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vesicare 5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vesicare 5 mg filmsko obložene tablete:

Ena tableta vsebuje 5 mg solifenacinijevega sukcinata, kar ustreza 3,8 mg solifenacina.


Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat (107,5 mg)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete

Vesicare 5 mg filmsko obložena tableta:

Vsaka 5 mg tableta je okrogla, svetlo rumene barve, označena z logom  in "150" na isti strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje urgentne inkontinence in/ali povečane pogostnosti in nujnosti uriniranja, ki se lahko pojavita pri bolnikih s sindromom prekomerno aktivnega sečnega mehurja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli vključno s starejšimi

Priporočeni odmerek je 5 mg solifenacinijevega sukcinata enkrat dnevno. Po potrebi se odmerek lahko poveča na 10 mg solifenacinijevega sukcinata enkrat dnevno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vesicare pri otrocih še nista bili ugotovljeni, zato zdravila Vesicare pri otrocih ne smemo uporabljati.

Bolniki z ledvično okvaro

Za bolnike z blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina > 30 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Bolnike s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) je treba zdraviti previdno in ne smejo dobiti več kot 5 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z jetrno okvaro

Za bolnike z blago jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Bolnike z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica 7 do 9) je treba zdraviti previdno in ne smejo dobiti več kot 5 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 5.2).

Močni zaviralci citokroma P450 3A4

Maksimalni odmerek zdravila Vesicare je treba omejiti na 5 mg, kadar bolnik sočasno dobiva ketokonazol ali terapevtske odmerke drugih močnih zaviralcev CYP3A4, npr. ritonavira, nelfinavira, itraconazola (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Zdravilo Vesicare se jemlje peroralno. Tableto je treba pogoltniti celo, s tekočino. Lahko se jo vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Solifenacin je kontraindiciran pri bolnikih:

- z zastojem urina, s hudimi prebavnimi težavami (vključno s toksičnim megakolonom), miastenijo gravis ali glavkomom ozkega zakotja in pri bolnikih z nevarnostjo za taka stanja;
- ki so preobčutljivi za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- ki so na hemodializi (glejte poglavje 5.2).
- s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2).
- s hudo ledvično okvaro ali zmerno jetrno okvaro in tistih, ki dobivajo močan zaviralec CYP3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vesicare je treba oceniti druge vzroke za pogosto uriniranje (srčno popuščanje ali ledvična bolezen). Če gre za infekcijo sečil, je treba začeti s primernim antibakterijskim zdravljenjem.

Vesicare je treba uporabljati previdno pri bolnikih:

- s klinično pomembno zaporo sečnega mehurja z nevarnostjo za zastoj urina;
- z zaporo v prebavilih;
- z nevarnostjo zmanjšane gastrointestinalne motilitete;
- s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min; glejte poglavje 4.2 in 5.2), odmerki za te bolnike ne smejo presegati 5 mg;
- z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica 7 do 9; glejte poglavje 4.2 in 5.2), odmerki za te bolnike ne smejo presegati 5 mg;
- ki dobivajo istočasno močan zaviralec CYP3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavje 4.2 in 4.5);
- s hiatusno kilo / gastroezofagealnim refluksom in/ali bolniki, ki sočasno jemljejo zdravila (kot npr. bisfosfonate), ki lahko povzročijo ali poslabšajo ezofagitis;
- z avtonomno nevropatijo.

Podaljšan QT interval in *Torsade de pointes* sta bila opažena pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so predhodno obstoječ sindrom podaljšanega QT intervala in hipokaliemija.

Varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z nevrogenim vzrokom za povečano aktivnost detruzorja še niso ugotovili.

Bolniki z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponsko pomanjkanje laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Angioedem z zaporo dihalne poti je bil opažen pri nekaterih pacientih, ki so prejeli Vesicare. Če pride do pojavnega angioedema, je potrebno prekiniti z jemanjem zdravila Vesicare in uvesti potrebno terapijo in/ali ukrepe.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli solifenacin sukcinat, so poročali o anafilaktičnih reakcijah. Če pride do pojavnega anafilaktičnih reakcij je potrebno prekiniti zdravljenje s solifenacin sukcinatom ter uvesti potrebno terapijo in/ali ukrepe.

Maksimalni učinek zdravila Vesicare je mogoče ugotoviti šele po 4 tednih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakološke interakcije

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili z antiholinergičnimi lastnostmi ima lahko za posledico bolj izražene terapevtske in neželene učinke. Po prenehanju zdravljenja z zdravilom Vesicare naj sledi približno en teden presledka pred začetkom zdravljenja z drugim antiholinergikom. Terapevtski učinek solifenacina lahko zmanjša sočasno dajanje agonistov holinergičnih receptorjev. Solifenacin lahko zmanjša učinek zdravil, ki pospešujejo motiliteto prebavil, kot sta na primer metoklopramid in cisaprid.

Farmakokinetične interakcije

In vitro študije so pokazale, da solifenacin pri terapevtskih odmerkih ne zavira CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4, dobljenih iz mikrosomov človeških jeter. Zato je malo verjetno, da bi solifenacin spremenil očistek zdravil, ki jih ti CYP encimi presnavljajo.

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko solifenacina

Solifenacin se presnavlja s CYP3A4. Sočasno dajanje ketokonazola (200 mg/dan), močnega zaviralca CYP3A4, je imelo za posledico dvojno povečanje AUC solifenacina, medtem ko je imel ketokonazol v odmerku 400 mg/dan za posledico trojno povečanje AUC solifenacina. Zato je treba maksimalni odmerek zdravila Vesicare omejiti na 5 mg, kadar se daje sočasno s ketokonazolom ali terapevtskimi odmerki drugih močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ritonavira, nelfinavira, itraconazola) (glejte poglavje 4.2).

Sočasno zdravljenje s solifenacinom in močnim zaviralcem CYP3A4 je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali zmerno jetrno okvaro.

Učinkov indukcije encimov na farmakokinetiko solifenacina in njegovih presnovkov niso preučevali, kakor tudi ne učinka substratov z večjo afiniteto za CYP3A4 na izpostavljanje solifenacinu. Ker se solifenacin presnavlja s CYP3A4, so možne farmakokinetične interakcije z drugimi substrati z večjo afiniteto za CYP3A4 (npr. verapamilom, diltiazemom) in induktorji CYP3A4 (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom).

Učinek solifenacina na farmakokinetiko drugih zdravil

Peroralni kontraceptivi

Jemanje zdravila Vesicare ni pokazalo farmakokinetične interakcije solifenacina s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi (etinil estradiol/levonorgestrel).

Varfarin

Jemanje zdravila Vesicare ni spremenilo farmakokinetike *R*-varfarina ali *S*-varfarina ali njunega učinka na protrombinski čas.

Digoksin

Jemanje zdravila Vesicare ni imelo učinka na farmakokinetiko digoksina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O ženskah, ki so zanosile med jemanjem solifenacina, ni kliničnih podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih učinkov na plodnost, embrionalni in fetalni razvoj ali na porod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam, je potrebna previdnost.

Dojenje

Podatkov o izločanju solifenacina v materino mleko ni. Pri miših so se solifenacin in/ali njegovi presnovki izločali v mleko in povzročili od odmerka odvisen slabši razvoj novorojenih miši (glejte poglavje 5.3). Zato zdravila Vesicare ne dajemo med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker solifenacin, kot drugi antiholinergiki, lahko povzroči zamegljen vid in, včasih tudi zaspanost in utrujenost (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki), to lahko negativno vpliva na vožnjo in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Zaradi farmakološkega učinka solifenacina lahko zdravilo Vesicare povzroči blage ali zmerne antiholinergične neželene učinke. Pogostnost antiholinergičnih neželenih učinkov je povezana z odmerkom.

Najpogostejši neželeni učinek pri zdravljenju z zdravilom Vesicare so suha usta. O njem so poročali pri 11% bolnikov, ki so dobivali 5 mg enkrat dnevno, pri 22% bolnikov, ki so dobivali 10 mg enkrat dnevno in pri 4% bolnikov, ki so dobivali placebo. Občutek suhih ust je bil navadno blag in je bilo le občasno treba prenehati z zdravljenjem. Na splošno je bila ustreznost zdravila zelo visoka (približno 99%) in približno 90% bolnikov, zdravljenih z zdravilom Vesicare, je zaključilo celotno 12-tedensko zdravljenje.

Tabelarični povzetek neželenih učinkov

Organski sistemi MedDRA razvrstitve	Zelo pogosto $\geq 1/10$	Pogosto $\geq 1/100$, $< 1/10$	Občasno $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Redko $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Zelo redko $< 1/10.000$,	Neznana (ni možno ugotoviti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			infekcija sečil, cistitis			
Bolezni imunskega sistema						anafilaktična reakcija*
Presnovne in prehranske motnje						zmanjšan apetit*, hiperkaliemija*
Psihiatrične motnje					halucinacije*, zmedenost*	delirij*
Bolezni živčevja			somnolenca spremenjen okus	omotičnost*, glavobol*		glavkom*
Očesne bolezni		zamegljen vid	suhe oči			
Srčne bolezni						<i>Torsade de Pointes*</i> , podaljšan QT interval na EKG*, atrijska fibrilacija*, palpitacije*, tahikardija*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			suh nos			disfonija*
Bolezni prebavil	izsušena usta	zaprtje, slabost, prebavne motnje, bolečine v trebuhu	bolezni gastroezofagealne ga refluksa suho grlo	črevesna zapora, zadržnitev blata, bruhanje*		ileus* nelagodje v trebuhu*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						bolezen jeter* nenormalni testi jetrne

						funkcije*
Bolezni kože in podkožja			suha koža	izpuščaj*, pruritus*	multiformni eritem*, urtikarija*, angioedem*	eksfoliativni dermatitis*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva						mišična šibkost*
Bolezni sečil			težave pri mikciji	zastoj urina		okvara ledvic*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			utrujenost, zunanji edem			

*opazili so v postmarketinskih študijah

Poročanje o neželenih učinkih

Poročanje o neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje solifenacinijevega sukcinata povzroči resne antiholinergične učinke. Največji odmerek solifenacinijevega sukcinata, po nesreči dan enemu bolniku, je bil 280 mg v času 5 ur. Nastala sprememba psihičnega stanja ni zahtevala hospitalizacije.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja solifenacinijevega sukcinata je treba bolniku dati aktivno oglje. Izpiranje želodca je učinkovito, če je izvedeno v prvi uri, bruhanja pa ni treba izzvati.

Kot pri drugih antiholinergikih je treba simptome zdraviti, na naslednji način:

- hude centralne antiholinergične učinke, kot so halucinacije ali izražena ekscitacija, zdravimo s fizostigminom ali karbakolom;
- konvulzije ali izrazito ekscitacijo zdravimo z benzodiazepini;
- respiratorno insuficienco z umetnim dihanjem;
- tahikardijo zdravimo z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta;
- zastoj urina s kateterizacijo;
- midriazo s kapljicami pilokarpina za oči in/ali damo bolnika v temen prostor.

Kot pri drugih antimuskarinikih, je treba v primeru prevelikega odmerjanja posebno paziti pri bolnikih z znanim tveganjem za podaljšanje QT (npr. hipokalemija, bradikardija in sočasno dajanje zdravil, za katere je znano, da podaljšajo interval QT) in z določenimi že prej obstoječimi srčnimi boleznimi (npr. miokardna ishemija, aritmija, kongestivno srčno popuščanje).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: urospazmolitiki, oznaka ATC: G04B D08.

Mehanizem delovanja

Solifenacin je kompetitiven, specifičen antagonist holinergičnih receptorjev.

Sečni mehur je oživčen s parasimpatičnimi holinergičnimi živci. Acetilholin skrči gladko mišico detruzor preko muskarinskih receptorjev, od katerih je vključena predvsem podvrsta M₃. In vitro in in vivo farmakološke študije kažejo, da je solifenacin kompetitiven zaviralec muskarinskih receptorjev podvrste M₃. Poleg tega se je pokazalo, da je solifenacin specifičen antagonist muskarinskih receptorjev, pri tem pa kaže slabo ali nobene afinitete za različne druge testirane receptorje in ionske kanale.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje z zdravilom Vesicare 5 mg in 10 mg dnevno so ugotavljali v številnih dvojno slepih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih poskusih pri moških in ženskah s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem.

Kot je prikazano v spodnji tabeli, sta tako 5 mg odmerek kot 10 mg odmerek zdravila Vesicare povzročila statistično pomembna izboljšanja v primarnih in sekundarnih ciljih v primerjavi s placebom. Učinkovitost so opazili v enem tednu po začetku zdravljenja in se je stabilizirala v 12 tednih. Dolgotrajna odprta študija je pokazala, da je učinkovitost trajala najmanj 12 mesecev. Po 12 tednih zdravljenja je bilo približno 50% bolnikov z inkontinenco pred zdravljenjem brez inkontinenčnih epizod, obenem pa je 35% bolnikov doseglo pogostnost mikcij manj kot 8 na dan. Zdravljenje simptomov prekomerno aktivnega sečnega mehurja povzroči tudi izboljšanje številnih meril kakovosti življenja, kot so na primer splošno dožemanje zdravja, vpliv inkontinence, omejitve pri vsakodnevni aktivnosti, fizične omejitve, socialne omejitve, čustveno stanje, resnost simptomov, stopnja resnosti in spanje/energija.

Rezultati (združeni podatki) 4 kontroliranih študij 3. faze z 12 tedenskim zdravljenjem

	Placebo	Vesicare 5 mg 1xd.	Vesicare 10 mg 1xd.	Tolterodin 2 mg 2xd.
Št. mikcij/24 h				
povprečno št. na začetku	11,9	12,1	11,9	12,1
povprečno zmanjšanje glede na začetek	1,4	2,3	2,7	1,9
% sprememb od začetka	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,004
Št. urgentnih epizod/24 h				
povprečno št na začetku	6,3	5,9	6,2	5,4
povprečno zmanjšanje glede na začetek	2,0	2,9	3,4	2,1
% sprememb od začetka	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
p-vrednost*	1124	548	1151	250
		<0,001	<0,001	0,031
Št. inkontinenčnih epizod/24 h				
povprečno št. na začetku	2,9	2,6	2,9	2,3
povprečno zmanjšanje glede na začetek	1,1	1,5	1,8	1,1
% sprememb od začetka	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,009
Št. epizod nokturije/24 h				
povprečno št. na začetku	1,8	2,0	1,8	1,9
povprečno zmanjšanje glede na začetek	0,4	0,6	0,6	0,5
% sprememb od začetka	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
p-vrednost*		0,025	<0,001	0,199
Količina urina/mikcija				
povprečna na začetku	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
povprečno povečanje glede na začetek	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% sprememb od začetka	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	<0,001
Št. vložkov/24 h				

povprečno št. na začetku	3,0	2,8	2,7	2,7
povprečno zmanjšanje glede na začetek	0,8	1,3	1,3	1,0
% sprememb od začetka	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,010

Opomba: V 4 ključnih študijah so uporabili Vesicare 10 mg in placebo. V 2 od 4 študij je bil uporabljen tudi Vesicare 5 mg in ena od študij je vključevala tolterodin 2 mg dvakrat dnevno.

V vsaki posamezni študiji niso bili ovrednoteni vsi parametri in skupine zdravljenja. Zato se število navedenih bolnikov lahko razlikuje glede na parameter in skupino zdravljenja.

* P-vrednost za parno primerjavo s placebom

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju Vesicare tablet doseže solifenacin maksimalno koncentracijo v plazmi (C_{max}) v 3 do 8 urah. T_{max} ni odvisen od odmerka. C_{max} in površina pod krivuljo (AUC) naraščata v sorazmerju z odmerkom od 5 do 40 mg. Absolutna biološka uporabnost je 90%. Uživanje hrane ne vpliva na C_{max} in AUC solifenacina.

Porazdelitev

Navidezen volumen porazdelitve solifenacina po intravenski aplikaciji je približno 600 l. Solifenacin se v veliki meri (približno 98%) veže na plazemske proteine, predvsem na α_1 -kislil glikoprotein.

Biotransformacija

Solifenacin se v veliki meri presnavlja v jetrih, predvsem s citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Vendar pa obstajajo tudi alternativni načini presnavljanja, ki lahko doprinesejo k presnovi solifenacina. Sistemski očistek solifenacina je približno 9,5 l/h in razpolovna doba solifenacina je 45 do 68 ur. Po peroralnem odmerjanju so v krvi poleg solifenacina ugotovili še en farmakološko aktiven (4*R*-hidroksi solifenacin) in tri neaktivne presnovke (*N*-glucuronid, *N*-oksid in 4*R*-hidroksi-*N*-oksid solifenacin).

Izločanje

Po enkratnem odmerku 10 mg [14 C-označenega] solifenacina so ugotovili približno 70% radioaktivnosti v urinu in 23% v fecesu v 26 dneh. V urinu se približno 11% radioaktivnosti izloči kot nespremenjena zdravilna učinkovina, približno 18% kot *N*-oksidni presnovek, 9% kot 4*R*-hidroksi-*N*-oksidni presnovek in 8% kot 4*R*-hidroksi presnovek (aktivni presnovek).

Sorazmernost odmerka

Farmakokinetika je linearna v terapevtskem razponu odmerkov.

Posebne populacije bolnikov

Starostniki

Prilagajanje odmerka glede na starost bolnika ni potrebno. Študije pri starejših so pokazale, da je bila izpostavljenost solifenacinu, izražena kot AUC, po dajanju solifenacinijevega sukcinata (5 mg in 10 mg enkrat dnevno) podobna pri zdravih starejših osebah (starih 65 do 80 let) in zdravih mladih osebah (starih manj kot 55 let). Povprečna hitrost absorpcije, izražena kot t_{max} , je bila rahlo počasnejša pri starejših in končna razpolovna doba je bila približno 20% daljša pri starejših osebah. Teh majhnih razlik pa niso ocenjevali kot klinično pomembne.

Farmakokinetike solifenacina niso ugotavljali pri otrocih in mladostnikih.

Spol

Na farmakokinetiko solifenacina spol ne vpliva.

Rasa

Na farmakokinetiko solifenacina rasa ne vpliva.

Ledvična okvara

AUC in C_{max} solifenacina pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro nista bila pomembno drugačna kot pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) je bila izpostavljenost solifenacinu pomembno večja kot pri kontrolah s povečanjem C_{max} za približno 30%, AUC za več kot 100% in $t_{1/2}$ za več kot 60%. Statistično pomembno razmerje so opazili med očistkom kreatinina in očistkom solifenacina. Farmakokinetike pri bolnikih na hemodializi niso ugotavljali.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica 7 do 9) ta ne vpliva na C_{max} , AUC pa se poveča za 60% in $t_{1/2}$ se podvoji. Farmakokinetika pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni bila ugotovljena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki ne kažejo posebne nevarnosti za ljudi na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponovljajočih se odmerkih, rodnosti, embriofetalnega razvoja, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala. V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri miših je zdravljenje mišjih samic med dojenjem s solifenacinom povzročilo od odmerka odvisno nižjo stopnjo poporodnega preživetja, zmanjšano težo mladičev in počasnejši fizični razvoj na klinično pomembnih ravneh. Višja pojavnost smrtnosti, brez predhodnih kliničnih znakov, povezana z odmerkom zdravila, se je pojavila pri zdravljenju mladih miši z odmerki, ki so potrebni za doseg farmakološkega učinka, z začetkom zdravljenja 10. oz. 21. dan po rojstvu. V obeh skupinah je bila pojavnost smrtnosti višja kot pri odraslih miših. Pri mladih miših, zdravljenih od 10. dneva po rojstvu je bila izpostavljenost v plazmi višja kot pri odraslih miših; od 21. dneva naprej je bila sistemska izpostavljenost primerljiva odraslim mišim. Klinični pomen povečane smrtnosti pri mladih miših ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tabletno jedro:

koruzni škrob
laktoza monohidrat
hipromeloza
magnezijev stearat

Filmska obloga:

makrogol 8000
smukec
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju plastenke shranjujte tablete do največ 6 mesecev. Platenko shranjujte tesno zaprto.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebni posebni pogoji.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik:

Tablete so pakirane v pretisnih omotih iz PVC/aluminija ali v plastenki iz polietilena visoke gostote s propilensko zaporko.

Velikosti pakiranj v pretisnih omotih:

3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ali 200 tablet (na trgu ni vseh navedenih pakiranj).

Velikost pakiranj v plastenkah:

100 tablet (na trgu ni vseh navedenih pakiranj).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Astellas Pharma d.o.o.
Šmartinska cesta 53
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/05/01634/001-010

H/05/01634/022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 23.8.2005

Datum zadnjega podaljšanja: 23.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4.10.2017