

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atinepte, 12,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 12,5 mg soli sodowej tianeptyny (*Tianeptinum natricum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: czerwień koszenilowa, lak (E124).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o średnicy około 7 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów depresyjnych.

Tianeptynę można stosować w lekkiej, umiarkowanej i ciężkiej depresji.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka to 1 tabletki (12,5 mg) 3 razy na dobę (rano, w południe i wieczorem), przed głównymi posiłkami.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tianeptyny u pacjentów z depresją w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) (patrz punkt 5.1). Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od wieku.

U wątłych, szczupłych pacjentów w podeszłym wieku (o masie ciała  $< 55$  kg) dawka powinna wynosić 2 tabletki na dobę (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenie czynności nerek*

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 19$  ml/min) dawka powinna wynosić 2 tabletki na dobę (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenie czynności wątroby*

U pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha) dawka powinna wynosić 2 tabletki na dobę (patrz punkt 5.2).

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z uzależnieniem alkoholowym, z łagodną lub umiarkowaną marskością albo bez marskości wątroby (patrz punkt 5.2).

### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tianeptyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Tabletki można przyjmować na czczo. Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

### Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego przerwania leczenia. Dawkowanie należy stopniowo zmniejszać w ciągu 7 do 14 dni w celu zmniejszenia ryzyka reakcji z odstawienia (patrz punkt 4.4).

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu do placebo.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka.

Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Jak w przypadku wszystkich terapii psychotropowych, produktu leczniczego nie należy przyjmować z napojami alkoholowymi lub lekami zawierającymi alkohol.

Gdy konieczne jest znieczulenie ogólne, należy powiadomić lekarza anestezjologa o stosowaniu tianeptyny. Produkt odstawić na 24-48 godzin przed planowaną operacją.

W przypadkach zabiegów nagłych, operacja może być wykonana z pominięciem okresu wymywania; należy uważnie obserwować pacjenta w okresie okołoperacyjnym.

### Nadużywanie lub uzależnienie i zespół odstawienny

Jeśli w wywiadzie stwierdzono uzależnienie od leków lub uzależnienie od alkoholu, pacjenta należy bardzo dokładnie nadzorować, aby uniknąć jakiegokolwiek zwiększania dawkowania.

Po przerwaniu leczenia tianeptyną, u niektórych pacjentów obserwowano objawy z odstawienia. Obserwowano następujące objawy: niepokój, ból mięśni, ból brzucha, bezsenność, ból stawów. Kiedy rozpoczyna się terapię, należy poinformować pacjenta o ryzyku zespołu odstawiennego po przerwaniu leczenia.

Jeśli leczenie ma być przerwane, należy stopniowo zmniejszać dawkowanie w ciągu 7 do 14 dni

w celu zmniejszenia ryzyka reakcji z odstawienia (patrz punkt 4.2).

Nie należy podawać dawek większych niż zalecane.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tianeptyny z inhibitorami MAO: leczenie tianeptyną można rozpocząć po upływie 14 dni od zakończenia terapii inhibitorami MAO. Tianeptynę należy odstawić 24 godziny przed zastosowaniem inhibitora MAO.

#### Hiponatremia

Po zastosowaniu tianeptyny zgłaszano hiponatremię, prawdopodobnie spowodowaną wystąpieniem zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Większość przypadków notowano u pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza gdy stwierdzono zmieniony bilans wodny w ostatnim wywiadzie lub stan predysponujący do jego wystąpienia. Należy zachować ostrożność u takich pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hiponatremii, jak pacjenci w podeszłym wieku, z marskością wątroby, odwodnieni lub przyjmujący leki moczopędne.

#### Dzieci i młodzież

Produktu Atinepte nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby i myśli samobójcze) i wrogość (głównie agresja, zachowanie opozycyjne, gniew) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Jeśli mimo wszystko, w związku z potrzebą kliniczną zostanie podjęta decyzja o wdrożeniu leczenia, pacjenta należy starannie obserwować, czy nie występują u niego objawy mogące świadczyć o zwiększonym ryzyku samobójstwa. Poza tym, brakuje wyników długoterminowych badań bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania, rozwoju funkcji poznawczych i rozwoju behawioralnego.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Atinepte zawiera czerwień koszenilową, lak (E124), która może powodować reakcje alergiczne.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### **NIEZALECANE POŁĄCZENIA Z INNYMI PRODUKTAMI**

Nie zaleca się stosowania tianeptyny z nieodwracalnymi inhibitorami MAO (iproniazyd) ze względu na ryzyko wystąpienia zapaści krążeniowej, napadowego nadciśnienia tętniczego, hipertermii, drgawek, zgonu.

Konieczne jest zachowanie odstępu dwóch tygodni po zakończeniu leczenia inhibitorem MAO a przed rozpoczęciem leczenia tianeptyną. W przypadku tianeptyny, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem MAO wystarczająca jest przerwa 24-godzinna (patrz punkt 4.4).

Biorąc pod uwagę fakt, że metabolizm tianeptyny poprzez  $\beta$ -oksydację jest częstszy niż przez cytochrom P450, dotychczas nie obserwowano interakcji i nie przewiduje się ich wystąpienia.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

W badaniu dotyczącym okresu około- i poporodowego u szczurów obserwowano zwiększoną częstość poronień i utraty młodych po urodzeniu po zastosowaniu dawki toksycznej dla matki (patrz punkt 5.3). Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 zakończonych ciąży) dotyczące stosowania tianeptyny u kobiet w okresie ciąży.

Dlatego nie zaleca się stosowania tianeptyny w jakimkolwiek okresie ciąży.

Jest korzystne, aby kobieta podczas ciąży zachowywała równowagę psychiczną. Jeśli z tego względu leczenie tianeptyną jest konieczne, terapię powinno się rozpocząć lub kontynuować przez całą ciążę stosując niezbędną dawkę, jeżeli to możliwe, w monoterapii. Monitorując noworodka należy wziąć pod uwagę farmakologiczny profil substancji czynnej.

#### Karmienie piersią

U szczurów po podaniu dawek toksycznych dla matki obserwowano zaburzenia wydzielania mleka (patrz punkt 5.3).

Brak danych dotyczących stosowania tianeptyny w okresie karmienia piersią lub wydzielania jej do mleka matki, dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia tianeptyną, zwłaszcza noworodków i wcześniaków. Jednak tianeptynę należy stosować u matek karmiących piersią tylko wtedy, gdy korzyści z karmienia piersią wyraźnie przewyższają ryzyko.

#### Płodność

U szczurów, po zastosowaniu dawki toksycznej dla samic, badanie dotyczące płodności wykazało zmniejszoną zdolność rozrodczą (zwiększoną częstość utraty zarodków przed implantacją), patrz punkt 5.3.

Brak dostępnych klinicznych danych u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

U niektórych pacjentów może wystąpić zmniejszenie sprawności psychomotorycznej. Należy więc zwrócić uwagę kierowcom i operatorom maszyn na możliwość wystąpienia senności po podaniu produktu.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych tianeptyny mają łagodne nasilenie. Są to głównie nudności, zaparcia, ból brzucha, senność, bóle głowy, uczucie suchości błony śluzowej jamy ustnej i zawroty głowy.

#### **Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w tabeli**

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu tianeptyny do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane, które zaszeregowano według następującej częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często</i>	Jadłowstręt
	<i>Częstość nieznaną*</i>	Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	<i>Często</i>	Koszmary senne
	<i>Niezbyt często</i>	Nadużywanie i uzależnienie od leku, szczególności u osób w wieku poniżej 50 lat z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie
	<i>Częstość nieznaną*</i>	Podczas leczenia tianeptyną lub krótko po jej odstawieniu (patrz punkt 4.4) zgłaszano przypadki myśli lub zachowań samobójczych Stan splątania, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i>	Bezsenna
		Senność
		Zawroty głowy
		Ból głowy

		Omdlenie
		Drżenia
	<i>Częstość nieznana*</i>	Zaburzenia pozapiramidowe
		Dyskinezy
Zaburzenia oka	<i>Często</i>	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca	<i>Często</i>	Tachykardia
		Skurcze dodatkowe
		Ból w klatce piersiowej
Zaburzenia naczyniowe	<i>Często</i>	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Często</i>	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często</i>	Ból żołądka
		Ból brzucha
		Suchość błony śluzowej jamy ustnej
		Nudności
		Wymioty
		Zaparcia
		Wzdęcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbyt często</i>	Wysypka grudkowo-plamista lub rumieniowa
		Świąd
		Pokrzywka
	<i>Częstość nieznana*</i>	Trądzik
		Zapalenie pęcherzowe skóry (pojedyncze przypadki)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i podskórne	<i>Często</i>	Ból mięśni
		Ból pleców
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Częstość nieznana*</i>	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często</i>	Osłabienie
		Uczucie ciała obcego w gardle

\*Dane zebrane po wprowadzeniu tianeptyny do obrotu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Doświadczenie dotyczące przedawkowania tianeptyny (maksymalna dawka leku zażyta jednorazowo wynosiła 2250 mg) wskazywało na następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe zatrucia: stan splątania, drgawki, senność, suchość błony śluzowej jamy ustnej i niewydolność oddechowa, głównie w przypadkach, gdy tianeptynę przyjęto jednocześnie z alkoholem.

## Leczenie

We wszystkich przypadkach przedawkowania należy natychmiast przerwać leczenie i wdrożyć ściśle monitorowanie pacjenta.

Płukanie żołądka można przeprowadzić, jeśli lek został przyjęty nie więcej niż dwie godziny przed hospitalizacją. Można podać węgiel aktywny. Jeśli lek został przyjęty po upływie więcej niż dwóch godzin przed hospitalizacją, płukanie żołądka jest nieskuteczne, ale można podać węgiel aktywny.

- Monitorowanie czynności serca, czynności oddechowej, nerek i parametrów metabolicznych.
- W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów klinicznych, należy stosować leczenie objawowe, zwłaszcza wspomaganie oddychania, korekcję czynności nerek oraz zaburzeń metabolicznych.

Swoista odtrutka dla tianeptyny nie jest znana.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX14

#### Mechanizm działania

Tianeptyna jest lekiem przeciwdepresyjnym.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono następujące właściwości tianeptyny:

- zwiększa spontaniczną aktywność komórek piramidowych w hipokampie i przyspiesza ich regenerację po zahamowaniu czynnościowym.
- zwiększa wychwyty zwrotny serotoniny w neuronach kory mózgowej oraz hipokampa.
- *In vitro* tianeptyna nie wykazuje powinowactwa do receptorów monoaminergicznych ani nie hamuje wychwyty serotoniny (5-HT), noradrenaliny (NA), ani dopaminy (DA).
- Tianeptyna może modulować synaptyczną neurotransmisję glutaminergiczną.

Dokładny udział każdego z tych działań w działaniu przeciwdepresyjnym nie jest znany.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono cztery kontrolowane placebo badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oceniające krótkoterminową skuteczność tianeptyny w dużym zaburzeniu depresyjnym u dorosłych: jedno ze stałymi dawkami (37,5 mg, 75 mg), dwa badania - z możliwością zwiększania lub zmniejszania dawki (dawka początkowa 37,5 mg a następnie 25 mg, 37,5 mg lub 50 mg) oraz jedno badanie u pacjentów w podeszłym wieku (311 pacjentów w wieku 65 lat i starszych; około 100 pacjentów w każdym ramieniu terapeutycznym, w tym po około 20 pacjentów w wieku powyżej 75 lat w każdym ramieniu) z ewentualnym zwiększaniem dawki w zależności od poprawy klinicznej po 2 tygodniach leczenia (25 mg a następnie 25 mg lub 50 mg). W badaniach u osób dorosłych pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana punktacji całkowitej w skali MADRS względem wartości wyjściowych, zarówno w badaniach ze stałą, jak i zmienną dawką. Po zakończeniu leczenia (6 tygodni) wykazano istotną skuteczność tianeptyny w dwóch badaniach z możliwością dostosowania dawki, ale nie w badaniu z zastosowaniem stałej dawki. W jednym z badań zastosowano imipraminę, jako aktywną kontrolę, i wykazano czułość testu.

W badaniu u osób w podeszłym wieku (z możliwym zwiększaniem dawki) po 8 tygodniach leczenia wykazano istotną skuteczność tianeptyny w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiana punktacji całkowitej w skali HAMD względem wartości wyjściowych). Zastosowanie w tym badaniu escitalopramu, jako aktywnej kontroli, wykazało czułość testu.

Utrzymanie skuteczności przeciwdepresyjnej tianeptyny oceniano w badaniu zapobiegania nawrotom w obrębie danej fazy chorobowej (*relapse*) i kolejnego epizodu depresji (*recurrence*). Pacjentów z odpowiedzią na 6-tygodniową ostrą fazę leczenia tianeptyną w badaniu otwartym, w zmiennych dawkach dobowych od 2 do 4 tabletek (25 do 50 mg na dobę) zgodnie z oceną badacza, w sposób losowy przydzielano do grupy przyjmującej tianeptynę lub placebo przez 16,5 miesiąca. Tianeptyna wykazała statystycznie znamienne przewagę nad placebo ( $p < 0,001$ ) w zakresie pierwszorzędnego

punktu końcowego - zapobieganiu nawrotom typu *relapse* lub *recurrence*, mierzonemu czasem do wystąpienia nawrotu typu *relapse* lub *recurrence*. Częstość nawrotów typu *relapse* podczas 6-miesięcznej obserwacji w warunkach podwójnie ślepej próby wyniosła w grupach tianeptyny i placebo odpowiednio 6% i 22%. Częstość nawrotów typu *relapse* lub *recurrence* podczas 18-miesięcznej obserwacji w warunkach podwójnie ślepej próby wyniosła odpowiednio 16% i 36%.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Wchłanianie tianeptyny w przewodzie pokarmowym jest szybkie i całkowite, wpływ pokarmu jest nieistotny.

### Dystrybucja

Dystrybucja tianeptyny jest szybka, ponieważ lek wiąże się w znacznym stopniu z białkami (około 94%), głównie z albuminami.

### Biotransformacja

Tianeptyna jest w bardzo dużym stopniu metabolizowana w wątrobie, głównie w procesie  $\beta$ -oksydacji, nie ulega biotransformacji przy udziale cytochromu P450. Głównym metabolitem jest czynny kwas pentanowy (MC5), substancja słabiej działająca niż tianeptyna.

### Eliminacja

Eliminacja tianeptyny charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania wynoszącym 3 godziny, większość metabolitów jest wydalana z moczem.

### Pacjenci w podeszłym wieku, w bardzo podeszłym wieku oraz wątli pacjenci

U pacjentów w podeszłym wieku stężenia tianeptyny były zwiększone o 30%, a stężenia MC5 były około dwukrotnie zwiększone po pojedynczym i wielokrotnym podaniu, w porównaniu do młodszych osób (patrz punkt 4.2).

U pacjentów w bardzo podeszłym wieku ( $87 \pm 5$  lat) oraz wątłych pacjentów (o masie ciała  $45 \text{ kg} \pm 9 \text{ kg}$ ) obserwowano istotne zwiększenie wartości  $C_{\text{max}}$  i AUC dla tianeptyny oraz MC5 po pojedynczym podaniu leku (patrz punkt 4.2).

### Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny $<19 \text{ ml/min}$ )

Po pojedynczym i wielokrotnym podaniu właściwości farmakokinetyczne tianeptyny są niezmienione, ale wartość AUC dla MC5 jest około dwukrotnie zwiększona (patrz punkt 4.2).

### Pacjenci z ciężką marskością wątroby (klasa C wg Childa-Pugha)

Wartości AUC dla tianeptyny oraz dla MC5 po podaniu dawki 12,5 mg są zwiększone w porównaniu do wartości u dorosłych pacjentów z depresją (patrz punkt 4.2).

W przypadku łagodnej marskości wątroby, takiej jak u osób uzależnionych od alkoholu, wpływ na parametry farmakokinetyczne jest nieistotny (patrz punkt 4.2).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W konwencjonalnym badaniu dotyczącym płodności obserwowano zwiększoną częstość utraty zarodków przed implantacją po zastosowaniu dawki toksycznej dla samic wynoszącej  $45 \text{ mg/kg mc. na dobę}$  (około 12 razy większej od dawki dla ludzi, ustalonej względem powierzchni ciała). Tianeptyna nie działała teratogennie na szczury ani króliki. W badaniu dotyczącym okresu okołoporodowego u szczurów obserwowano zaburzenie wydzielania mleka oraz zwiększoną częstość poronień i utraty młodych po urodzeniu po zastosowaniu dawki toksycznej dla samic wynoszącej  $45 \text{ mg/kg mc. na dobę}$  (około 12 razy większej od dawki dla ludzi, ustalonej względem powierzchni ciała).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Mannitol

Talk

Skrobia kukurydziana

Etyloceluloza (18-24 mPas)

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żółcień chinolinowa, lak (E104)

Czerwień koszenilowa, lak (E124)

Makrogol 3350

Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

28, 30, 56, 60 tabletek w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 20425



**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.07.2021 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

21.11.2021 r.