

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2014/01-21

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nootropil, 1200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera 1200 mg piracetamu (*Piracetamum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki białe, podłużne, podzielne z oznakowaniem N/N.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nootropil jest wskazany w:

- leczeniu mioklonii pochodzenia korowego;
- leczeniu zaburzeń dyslektycznych u dzieci równocześnie z terapią logopedyczną;
- leczeniu zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Nootropil można podawać w trakcie posiłku lub w przerwie między posiłkami. Tabletki należy popijać. Zaleca się podawać dawkę dobową w 2-3 dawkach podzielonych. Jeżeli w leczeniu mioklonii konieczne jest podanie pozajelitowe leku, można zastosować piracetam w postaci dożylniej w tej samej zalecanej dawce.

Poniżej przedstawiono dawki dobowe dla różnych wskazań.

Leczenie mioklonii pochodzenia korowego

Leczenie powinno rozpoczynać się od dawki 7,2 g produktu leczniczego Nootropil na dobę, zwiększając, co 3 lub 4 dni, o 4,8 g leku na dobę do dawki maksymalnej 24 g na dobę. Nootropil powinien być podawany w dawkach podzielonych 2 lub 3 razy na dobę.

W leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwmiklonicznymi, dawki innych leków powinny być utrzymywane w zalecanych dawkach terapeutycznych. Jeżeli uzyska się poprawę kliniczną i jest to możliwe - dawki innych leków powinny być zmniejszone.

U osób z mioklonią może dojść z czasem do ewolucji objawów, w związku z czym co 6 miesięcy należy podejmować próbę zmniejszenia dawki lub odstawienia leku. W tym celu dawkę piracetamu należy zmniejszać o 1,2 g co dwa dni, by zapobiec nagłemu nawrotowi choroby.

Leczenie zaburzeń dyslektycznych u dzieci równocześnie z terapią logopedyczną

W połączeniu z terapią logopedyczną u dzieci w wieku od 8 do 13 roku życia: 3,2 g produktu leczniczego Nootropil na dobę w 2 dawkach podzielonych.

Leczenie zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego

2,4 g produktu leczniczego Nootropil na dobę w 3 dawkach podzielonych po 0,8 g przez 8 tygodni.

Osoby w podeszłym wieku

Zaleca się dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku z zaburzeniem czynności nerek (patrz niżej „Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek”).

U osób w podeszłym wieku leczonych przez dłuższy okres niezbędne jest regularne oznaczanie klirensu kreatyniny i ewentualne dostosowanie dawki.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Piracetam jest eliminowany przez nerki i dlatego powinno się zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek. U tych pacjentów istnieje odwrotna zależność pomiędzy okresem półtrwania leku a klirensen kreatyniny.

Poniższa tabela przedstawia zalecane dostosowanie dawki. Aby skorzystać z tabeli dawkowania należy obliczyć klirens kreatyniny u pacjenta (CL_{kr}) w ml/min. Klirens kreatyniny w ml/min można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (w mg/dl) posługując się następującym wzorem:

$$CL_{kr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała (kg)}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ dla kobiet})$$

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość stosowania
Czynność prawidłowa	>80	zazwyczaj zalecana dawka, podzielona na 2 do 4 dawek na dobę
Łagodne zaburzenie czynności	50-79	2/3 zazwyczaj zalecanej dawki, podzielone na 2 do 3 dawek na dobę
Umiarkowane zaburzenie czynności	30-49	1/3 zazwyczaj zalecanej dawki, podzielona na 2 dawki na dobę
Ciężkie zaburzenie czynności	<30	1/6 zazwyczaj zalecanej dawki, podawana raz na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek	-	przeciwwskazany

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby

Dawkowanie według powyższego schematu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na piracetam, inne pochodne piroolidonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Piracetam jest przeciwwskazany u osób z krwawieniem śródmózgowym.

Piracetam jest przeciwwskazany u osób ze schyłkową niewydolnością nerek.

Piracetam jest przeciwwskazany u pacjentów z płasawicą Huntingtona.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na agregację płytek

Ze względu na wpływ piracetamu na agregację płytek krwi (patrz punkt 5.1), należy zachować ostrożność, podając lek pacjentom: z ciężkimi krwotokami, z ryzykiem krwawienia, np.: w chorobie wrzodowej żołądka i jelit, z zaburzeniami hemostazy, z udarem krwotocznym w wywiadzie, poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym, w tym zabiegom stomatologicznym, stosującym produkty przeciwwzakrzepowe lub inhibitory agregacji płytek, w tym małe dawki kwasu acetylosalicylowego.

Niewydolność nerek

Piracetam jest wydalany przez nerki. Należy zachować ostrożność, podając lek osobom z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku leczonych przez dłuższy okres niezbędne jest regularne oznaczanie klirensu kreatyniny i ewentualna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Przerwanie leczenia

Nie należy nagle odstawić leku u pacjentów leczonych z powodu mioklonii, by nie dopuścić do nagłego nawrotu mioklonii lub drgawek uogólnionych związanych z nagłym odstawieniem leku.

Zawartość sodu

Produkt zawiera około 2 mmol (lub 46 mg) sodu w dawce 24 g piracetamu. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku stosowania produktu u pacjentów będących na diecie ubogosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Hormony tarczycy

Zanotowano przypadki splątania, drażliwości i bezsenności podczas stosowania leku równocześnie z hormonami tarczycy ($T_3 + T_4$).

Acenokumarol

Zgodnie z wynikami opublikowanego badania, przeprowadzonego metodą pojedynczo ślepej próby z udziałem pacjentów z ciężką, nawracającą zakrzepicą żylną, piracetam w dawce 9,6 g/dobę nie miał wpływu na wielkość dawki acenokumarolu potrzebnej do utrzymania wskaźnika INR na poziomie 2,5-3,5, jednak dodanie piracetamu w dawce 9,6 g/dobę (w porównaniu z efektami stosowania samego tylko acenokumarolu), prowadziło do istotnego zmniejszenia agregacji płytek, zmniejszenia uwalniania β -tromboglobuliny, stężenia fibrynogenu i czynników von Willebranda (VIII : C; VIII : vW : Ag; VIII : vW : RCo) oraz zmniejszenia lepkości krwi pełnej i osocza.

Interakcje farmakokinetyczne

Nie należy oczekiwać znacznych zmian farmakokinetyki piracetamu pod wpływem innych leków, gdyż około 90% dawki piracetamu wydalą się z moczem w postaci niezmienionej.

W badaniach *in vitro* piracetam w stężeniu 142, 426 i 1422 $\mu\text{g/ml}$ nie hamuje izoform CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 4A9/11 ludzkiego cytochromu P450. Obserwowano słabe działanie hamujące piracetamu w stężeniu 1422 $\mu\text{g/ml}$ na izoformy CYP 2A6 (21%) i 3A4/5 (11%). Jest jednak prawdopodobne, że wartości K_i hamowania tych dwóch izoform przez piracetam są o wiele większe niż 1422 $\mu\text{g/ml}$. Z tego względu prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń metabolizmu innych leków pod wpływem piracetamu jest niewielkie.

Leki przeciwpadaczkowe

Piracetam w dawce dobowej 20 g podawany przez 4 tygodnie nie zmieniał wartości największego i najmniejszego stężenia w surowicy leków przeciwpadaczkowych (karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, kwasu walproinowego) u pacjentów z padaczką otrzymujących stałe dawki tych leków.

Alkohol

Równoczesne podawanie alkoholu nie miało wpływu na stężenie piracetamu w surowicy. Podanie dawki 1,6 g piracetamu doustnie nie wpływało na stężenie alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie dostarczają dowodów na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ leku na ciążę, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu i rozwój po urodzeniu.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania piracetamu u kobiet w okresie ciąży.

Piracetam przenika przez barierę łożyskową. Stężenie leku we krwi noworodków jest równe około 70-90% stężenia we krwi matki. Nie należy podawać piracetamu kobietom w ciąży, chyba, że istnieją wyraźne wskazania i kiedy korzyści wynikające z przyjmowania produktu przewyższają ryzyko, a stan kliniczny ciężarnej pacjentki wymaga leczenia z zastosowaniem piracetamu.

Karmienie piersią

Piracetam przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu należy unikać stosowania piracetamu

w okresie karmienia piersią lub zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia piracetamem. Decyzja, dotycząca kontynuacji lub przerwania leczenia piracetamem, musi uwzględniać korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z analizy działań niepożądanych występujących podczas leczenia piracetamem wynika, że lek może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, i takie działanie powinno być brane pod uwagę.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Kliniczne lub farmakokliniczne badania porównawcze z placebo przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w odniesieniu do których dostępne są dane liczbowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku (zaczepnięte z UCB Documentation Data Bank w czerwcu 1997 r.), objęły ponad 3000 pacjentów z różnych populacji, otrzymujących piracetam w różnych wskazaniach, w różnych postaciach i dawkach dobowych.

Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały przedstawione poniżej według częstości występowania oraz układów i narządów.

W badaniach klinicznych, częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu są niewystarczające, żeby jednoznacznie oszacować częstość występowania działań niepożądanych w leczonej populacji.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: zaburzenia krwotoczne.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje anafilaktoidalne, nadwrażliwość.

Zaburzenia psychiczne

Często: nerwowość.

Niezbyt często: depresja.

Częstość nieznana: pobudzenie, lęk, splątanie, omamy.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: hiperkineza.

Niezbyt często: senność.

Częstość nieznana: ataksja, zaburzenia równowagi, nasilenie padaczki, ból głowy, bezsenność.

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: bóle w obrębie jamy brzusznej, bóle w nadbrzuszu, biegunka, nudności, wymioty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, zapalenie skóry, świąd, pokrzywka.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: astenia.

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała.

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
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Największe zgłoszone przedawkowanie piracetamu dotyczyło przyjęcia doustnie 75 g produktu. Biegunka krwawa i bóle brzucha, jakie wystąpiły u chorego, były najprawdopodobniej spowodowane bardzo wysoką dawką sorbitolu, który wchodził w skład produktu. Nie donoszą o jakimkolwiek innym przypadku występowania dodatkowych działań niepożądanych wynikających z przedawkowania leku.

Postępowanie po przedawkowaniu leku

Po ostrym znacznym przedawkowaniu należy opróżnić żołądek, stosując płukanie żołądka lub wywołując wymioty. Nie istnieje swoista odtrutka dla piracetamu. Leczenie przedawkowania jest objawowe i może polegać na wykonaniu hemodializy. Wydajność hemodializy dla piracetamu wynosi 50-60%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nootropowe.
Kod ATC: N06B X03.

Substancją czynną jest piracetam z grupy piroolidonów (2-okso-1-pirolidynoacetamid), pierścieniowa pochodna kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Z dostępnych danych wynika, że podstawowy mechanizm działania piracetamu nie jest swoisty ani dla określonego rodzaju komórek, ani dla określonego narządu. W modelach błon fosfolipidowych piracetam wiąże się fizycznie, proporcjonalnie do wielkości dawki, z grupą polarną, zapoczątkowując proces odtwarzania struktury błony przez tworzenie ruchomych kompleksów cząsteczek leku i fosfolipidów. To prawdopodobnie poprawia stabilność błony, dzięki czemu białka błonowe lub przezbłonowe utrzymują lub odzyskują odpowiednią strukturę trójwymiarową pozwalającą im na spełnianie ich prawidłowych funkcji.

Piracetam modyfikuje właściwości reologiczne krwi, oddziałując na płytki krwi, krwinki czerwone i ścianki naczyń krwionośnych. Piracetam zwiększa elastyczność erytrocytów oraz zmniejsza agregację płytek krwi, zmniejsza przyleganie erytrocytów do ścian naczyń krwionośnych i skurcz naczyń włosowatych.

– Wpływ na krwinki czerwone

U chorych na niedokrwistość sierpowatokrwinkową piracetam wpływa korzystnie na zdolność błony komórkowej erytrocytów do odkształcania się (elastyczność), zmniejsza lepkość krwi i zapobiega zlepianiu się krwinek czerwonych.

– Wpływ na płytki krwi

W badaniach otwartych przeprowadzonych u zdrowych ochotników i osób, u których występował objaw Raynauda, leczenie zwiększonymi dawkami piracetamu (dawka maksymalna 12 g) powodowało proporcjonalne do wielkości dawki hamowanie czynności płytek krwi w porównaniu ze stanem sprzed leczenia (testy agregacji pod wpływem ADP, kolagenu, adrenaliny i β TG) bez

znamiennego zmniejszenia ich liczby. W tych badaniach stwierdzono wydłużenie czasu krwawienia pod wpływem piracetamu.

– Wpływ na naczynia krwionośne

U zdrowych ochotników piracetam zmniejszał przyleganie erytrocytów do śródbłonka naczyń krwionośnych oraz bezpośrednio pobudzał syntezę prostacykliny w niezmiennym śródbłonku.

– Wpływ na czynniki krzepnięcia krwi

U zdrowych ochotników w porównaniu ze stanem sprzed leczenia piracetam w dawkach do 9,6 g zmniejszał stężenie fibrynogenu i czynników von Willebranda (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW) w osoczu o 30-40% oraz wydłużał czas krwawienia.

U osób z samoistnym oraz wtórnym zjawiskiem Raynauda w porównaniu ze stanem sprzed leczenia piracetam w dawce 8 g/dobę przez 6 miesięcy zmniejszał stężenie fibrynogenu i czynników von Willebranda (VIII : C; VIII R : AG; VIII R : vW (RCF)) w osoczu o 30-40% oraz zmniejszał lepkość osocza i wydłużał czas krwawienia.

W innym badaniu z udziałem zdrowych ochotników nie stwierdzono żadnych statystycznie istotnych różnic między piracetamem (w dawkach do 12 g 2 razy na dobę) i placebo, pod względem wpływu na hemostazę i czas krwawienia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne piracetamu mają charakter liniowy i nie zmieniają się w czasie. W badaniach dotyczących szerokiego zakresu dawek leku stwierdzono małą zmienność międzypersoniczną. Takie dane są potwierdzeniem dużej przenikalności, rozpuszczalności i minimalnego metabolizmu piracetamu. Okres półtrwania piracetamu w osoczu wynosi 5 godzin. Podobne wartości oznaczano u dorosłych ochotników i osób chorych. Okres półtrwania zwiększa się u osób w podeszłym wieku (głównie z powodu zmniejszenia klirensu nerkowego) oraz u osób z zaburzeniem czynności nerek. Lek osiąga stężenie odpowiadające stanowi stacjonarnemu w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania.

Wchłanianie

Piracetam wchłania się szybko i w dużym stopniu po podaniu doustnym. Lek przyjęty na czczo osiąga największe stężenie w osoczu po godzinie od podania. Bezwzględna biodostępność postaci doustnych piracetamu jest bliska 100%. Posiłki nie mają wpływu na zakres wchłaniania, lecz zmniejszają wartość C_{max} o 17% i powodują zwiększenie wartości t_{max} z 1 h do 1,5 h. Największe stężenie w osoczu wynosi zazwyczaj 84 $\mu\text{g/ml}$ po podaniu pojedynczej dawki doustnej 3,2 g i 115 $\mu\text{g/ml}$ po wielokrotnym podaniu leku w dawce 3,2 g 3 razy na dobę.

Dystrybucja

Piracetam nie wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi ok. 0,6 l/kg. Piracetam przenika przez barierę krew-mózg, czego dowodem jest wykrywanie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu dożylnym. Wskaźnik t_{max} dla płynu mózgowo-rdzeniowego wynosił ok. 5 godzin, a okres półtrwania ok. 8,5 h. U zwierząt największe stężenia piracetamu w mózgu stwierdzano w korze mózgu (w płacie czołowym, ciemieniowym i potylicznym), w korze mózdzku i zwojach podstawy mózgu. Piracetam przenika do wszystkich tkanek, za wyjątkiem tkanki tłuszczowej, przenika przez barierę łożyskową i przez błony komórkowe izolowanych erytrocytów.

Biotransformacja

Nie ma danych wskazujących, że piracetam jest metabolizowany w ustroju. Dowodami potwierdzającymi brak metabolizmu jest znacznie wydłużony okres półtrwania w osoczu u pacjentów z bezmoczem i fakt wykrywania większości przyjętej dawki piracetamu w moczu.

Wydalenie

Okres półtrwania piracetamu w osoczu u osób dorosłych wynosi około 5 godzin zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym. Całkowity klirens ustrojowy wynosi 80-90 ml/min. Lek wydalą się głównie z moczem (80-100% dawki). Wydalenie odbywa się w procesie przesączania kłębuszkowego.

Liniowość

Stwierdzono liniowość właściwości farmakokinetycznych piracetamu w zakresie dawek od 0,8 do 12 g. Parametry farmakokinetyczne, takie jak okres półtrwania i klirens, nie zmieniają się w zależności od wielkości dawki i czasu trwania leczenia.

Farmakokinetyka w różnych grupach pacjentów

Płeć

W badaniu biorównoważności różnych postaci leku w dawce 2,4 g stwierdzono, że wartości C_{max} i AUC są o około 30% większe u kobiet (N=6) niż u mężczyzn (N=6). Jednocześnie stwierdzono porównywalność wartości klirensu po uwzględnieniu różnic masy ciała.

Rasa

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki leku u osób różnych ras. Porównania danych osób rasy białej i żółtej uczestniczących w różnych badaniach świadczą o zbliżonych wartościach parametrów farmakokinetycznych. Piracetam jest wydalany przede wszystkim przez nerki, a ponieważ nie ma istotnych różnic między rasami dotyczących klirensu kreatyniny, nie należy oczekiwać zróżnicowania farmakokinetyki leku u osób o różnym pochodzeniu etnicznym.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku okres półtrwania piracetamu jest wydłużony, co ma związek ze zmniejszeniem czynności nerek w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki piracetamu u dzieci.

Zaburzenie czynności nerek

Klirens piracetamu jest skorelowany z klirensem kreatyniny. Z tego względu zaleca się modyfikację dawki dobowej piracetamu u osób z zaburzeniem czynności nerek odpowiednio do klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2).

U osób z bezmoczem w schyłkowym okresie niewydolności nerek okres półtrwania piracetamu jest wydłużony do 59 godzin. Podczas typowej 4-godzinnej dializy usuwano 50-60% piracetamu.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie badano wpływu zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę piracetamu. Ponieważ 80-100% dawki leku wydalana się z moczem, nie należy oczekiwać, by z powodu zaburzenia czynności wątroby dochodziło do istotnych zmian wydalania piracetamu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań przedklinicznych wskazują na potencjalnie małą toksyczność piracetamu. Po podaniu pojedynczych dawek (10 g/kg mc. u myszy, szczurów i psów) nie obserwowano nieodwracalnych działań toksycznych. W badaniach oceniających skutki podania dawek wielokrotnych i toksyczność przewlekłą u myszy (dawki do 4,8 g/kg mc./dobę) i szczurów (dawki do 2,4 g/kg mc./dobę) nie stwierdzono wpływu toksycznego na narządy. U psów, którym podawano piracetam przez rok w zwiększanych dawkach od 1 do 10 g/kg mc./dobę, obserwowano łagodne zaburzenia ze strony układu pokarmowego (wymioty, zmiana konsystencji kału, zwiększone spożycie wody). Dożylne podawanie leku w dawkach do 1 g/kg mc./dobę przez okres 4-5 tygodni u szczurów i psów również nie prowadziło do toksycznych działań niepożądanych. W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzano działania genotoksycznego ani kancerogennego leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń: makrogol 6000, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, kroskarmeloza sodowa. Otoczka: Opadry Y-1-7000 white (hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400), Opadry OY-S-29019 clear (hypromeloza, makrogol 6000).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane w blistry z folii Al/PCV umieszczone w tekturowych pudełkach zawierające: 20, 60, 100 oraz 120 tabletek powlekanych (odpowiednio: 2, 6, 10 lub 12 blistrów po 10 sztuk).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruksela, Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1839.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lutego 1992
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2014 -01- 3 0