

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Normix 200 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține rifaximină- $\alpha$  200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct.6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare roz.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

-Infecții intestinale acute și cronice produse de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative;  
sindrom diareic

-Diaree cauzată de alterarea echilibrului florei intestinale, diaree estivală, diareea călătorilor,  
enterocolită

-Profilaxia preoperatorie și postoperatorie a complicațiilor infecțioase în chirurgia gastro-intestinală

-Adjuvant în tratamentul hiperamoniemiei

-Tratamentul bolii diverticulare simptomatice necomplicate a colonului în asociere cu aportul de  
fibre alimentare

Normix 200 mg este indicat adulților și copiilor cu vârsta mai mare de 12 ani.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### *Tratament antidiareic:*

200 mg rifaximină (1 comprimat filmat) la intervale de 6 ore sau 400 mg rifaximină (2 comprimate  
filmate) la intervale de 12 ore.

##### *Profilaxia pre- și post-operatorie a complicațiilor infecțioase gastro-intestinale:*

400 mg rifaximină (2 comprimate filmate) la intervale de 12 ore.

*Adjuvant în tratamentul hiperamoniemiei:*

400 mg rifaximină (2 comprimate filmate) la intervale de 8 ore.

*Tratamentul bolii diverticulare simptomatice necomplicate a colonului:*

400 mg rifaximină (2 comprimate filmate) la intervale de 12 ore, 7-10 zile pe lună.

Dozele pot fi modificate cantitativ, ca frecvență și durată în funcție de indicația medicului.

*Administrarea la copii*

Siguranța și eficacitatea rifaximinei la copiii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost stabilită. Datele disponibile la acest moment sunt descrise la pct 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozajul.

Mod de administrare

Administrare orală, cu un pahar de apă.

Rifaximina poate fi administrată independent de orarul meselor.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei, deoarece datele privind siguranța și eficacitatea Normix nu au arătat vreo diferență între pacienții vârstnici și cei mai tineri.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct 5.2).

Insuficiență renală

Cu toate că nu se impune modificarea dozei, la pacienții cu insuficiență renală administrarea trebuie făcută cu precauție (vezi punctul 5.2).

Dozele pot fi modificate cantitativ și ca frecvență în funcție de indicația medicului.

Dacă nu există alte recomandări, tratamentul nu trebuie să depășească 10 zile.

Tratamentul diareei călătorului nu trebuie să depășească 3 zile. Dacă simptomele sunt prezente mai mult de 3 zile trebuie ca diagnosticul și tratamentul să fie reevaluate.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă, derivații de rifamicină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Diverse tipuri de obstrucție intestinală și leziuni ulceroase severe ale intestinului

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Datele clinice au arătat că rifaximina nu este eficace în tratamentul infecțiilor intestinale produse de germeni patogeni entero-invazivi precum *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. și *Shigella* spp., care în mod obișnuit produc diaree, febră și sânge în fecale.

Rifaximina ar trebui întreruptă dacă diareea se agravează sau persistă pentru mai mult de 48 ore și atunci ar trebui luată în considerare o antibioterapie alternativă.

Diareea cu *Clostridium difficile* postantibioterapie (CDAD) a fost raportată după utilizarea aproape a tuturor agenților antibiotici, inclusiv a rifaximinei. Însă, nu se poate face o asociere clară între tratamentul cu rifaximină, apariția CDAD și a colitei pseudomembranoase.

Se recomandă prudență atunci când se impune utilizarea concomitentă a rifaximinei și a unui inhibitor al glicoproteinei P cum ar fi ciclosporina (vezi și punctul 4.5).

Pacienții ar trebui informați că, în ciuda absorbției neglijabile a medicamentului (sub 1%), ca și în cazul tuturor derivaților de rifamicină, rifaximina poate provoca colorarea urinei în roșu.

Au fost raportate atât scăderi cât și creșteri ale INR la pacienții cărora li s-a prescris rifaximină și urmau un tratament cu warfarină, care a fost menținut (în unele cazuri cu evenimente hemoragice). Dacă este necesară administrarea concomitentă, INR trebuie monitorizat cu atenție, la inițierea și la oprirea tratamentului cu rifaximină. Pentru menținerea nivelului dorit de anticoagulare, poate fi necesară ajustarea dozei de anticoagulante orale (vezi punctul 4.5).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu există experiență privind administrarea rifaximinei la subiecții cărora li se administrează un alt medicament antibacterian pe bază de rifamicină pentru tratamentul unei infecții bacteriene sistemice.

Datele obținute *in vitro* au arătat că rifaximina nu a inhibat enzimele principale ale sistemului citocromului P-450 (CYP) implicate în metabolizarea medicamentelor (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4). În cadrul studiilor de inducție efectuate *in vitro*, rifaximina nu a indus enzimele CYP1A2 și CYP2B6, dar a fost un inductor slab al enzimei CYP3A4.

La subiecții sănătoși, studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase au demonstrat că rifaximina nu a influențat în mod semnificativ farmacocinetica substraturilor enzimei CYP3A4. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență hepatică nu poate fi exclusă posibilitatea ca rifaximina să determine scăderea expunerii la substanțele care reprezintă substraturi ale enzimei CYP3A4 administrate concomitent (de exemplu warfarină, antiepileptice, antiaritmice), din cauza expunerii sistemice mai mari la rifaximină, comparativ cu expunerea sistemică întâlnită la subiecții sănătoși.

Au fost raportate atât scăderi cât și creșteri ale INR la pacienții cărora li s-a prescris rifaximină și urmau un tratament cu warfarină, care a fost menținut. Dacă este necesară administrarea concomitentă, INR trebuie monitorizat cu atenție la inițierea și la oprirea tratamentului cu rifaximină. Pot fi necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale.

Un studiu *in vitro* a sugerat că rifaximina este un substrat moderat al glicoproteinei P (P-gp) și că este metabolizată de către CYP3A4. Nu se cunoaște dacă medicamentele administrate concomitent, care inhibă CYP3A4, pot crește expunerea sistemică la rifaximină.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de ciclosporină (600 mg), un inhibitor puternic al glicoproteinei P și a unei doze unice de rifaximină (550 mg) la subiecți sănătoși, a determinat creșteri de între 83 ori și 124 ori ale concentrației plasmatice a rifaximinei însemnând creșterea concentrației plasmatice maxime (C<sub>max</sub>) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC). Semnificația clinică a acestei creșteri a expunerii sistemice este necunoscută.

Posibilitatea apariției interacțiunilor medicamentoase la nivelul sistemelor transportoare a fost evaluată in vitro și aceste studii sugerează că este puțin probabilă o interacțiune clinică între rifaximină și alte substanțe care trec în mediul extracelular prin intermediul P-gp și al altor proteine de transport (MDR1, MRP2, MRP4, BCRP și BSEP).

Pacienții ar trebui să ia rifaximina la cel puțin 2 ore după administrarea cărbunelui medicinal.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea rifaximinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte tranzitorii asupra osificării și modificări la nivelul scheletului la fetus (vezi punctul 5.3). Relevanța clinică a acestor constatari la om este necunoscută.

Ca măsură de precauție, nu se recomandă utilizarea rifaximinei în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă rifaximina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarii alăptați la sân.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a nu începe tratamentul cu rifaximină, funcție de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru femeia care alăptează.

##### Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte directe sau indirecte asupra fertilității la bărbați și la femei.

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

Amețeală, vedere dublă și somnolență au fost raportate în studiile clinice controlate, însă rifaximina are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Studii clinice.

În timpul studiilor clinice controlate dublu-orb sau în timpul studiilor de farmacologie clinică, efectele rifaximinei au fost comparate cu cele ale administrării de placebo și al altor antibiotice. Prin urmare, sunt disponibile date cantitative de siguranță.

Notă. Majoritatea reacțiilor adverse enumerate (în special cele referitoare la tulburările gastro-intestinale) pot fi, de asemenea, atribuite și bolilor de bază care sunt tratate și care au fost raportate în timpul studiilor clinice, la aceeași frecvență ca cea raportată pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

Experiența după punerea pe piață

După punerea pe piață a rifaximinei, au fost raportate reacții adverse. Frecvența acestor reacții este necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente).

Categoriile de frecvență sunt definite conform convenției următoare: 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).

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Infecții și infestări</b>		Candida Herpes simplex Nazofaringită Faringită Infecții ale căilor respiratorii superioare	Infecții cu Clostridium difficile
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Limfocitoză Monocitoză Neutropenie	Trombocitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacții anafilactice Hipersensibilitate
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului Deshidratare	
<b>Tulburări psihice</b>		Vise anormale Stare depresivă Insomnie Nervozitate	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli Cefalee	Hipoestezie Migrenă Parestezie Dureri frontale Somnolență	Presincopă
<b>Tulburări oculare</b>		Diplopie	
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Dureri auriculare Vertij	
<b>Tulburări cardiace</b>		Palpitații	
<b>Tulburări vasculare</b>		Creșterea tensiunii arteriale Bufeuri	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Tuse Gât uscat Dispnee Congestie nazală Durere orofaringiană Rinoree	

<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Dureri abdominale Constipație Urgență de defecație Diaree Flatulență Distensie abdominală, Grețuri și vărsături Tenesme rectale	Dureri în abdomenul superior Ascită Buze uscate Dispepsie Tulburări de motilitate gastrointestinală Fecale tari Hematochezie Scaune mucoase Tulburări de gust	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Creșterea AST	Teste hepatice anormale
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupții cutanate Erupții și exanteme Arsuri solare <sup>1</sup>	Angioedem Dermatită Dermatită exfoliativă Eczemă Eritem Prurit Purpură Urticarie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Dureri de spate Spasme musculare Slăbiciune musculară Mialgie Dureri de ceafă	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Hematurie Glicozurie Polakiurie Poliurie Proteinurie	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>		Polimenoree	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Febră	Condiții de astenie Frisoane Transpirații reci Hiperhidroză Simptome asemănătoare gripei Edeme periferice Durere și discomfort	
<b>Investigații diagnostice</b>			Valori anormale ale INR

<sup>1</sup> Deoarece investigatorul a raportat „arsuri solare”, acesta nu este considerat ca referindu-se în general la fotosensibilitate, ci de fapt la „arsuri solare”.

### **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  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

### **4.9 Supradozaj**

În studiile clinice efectuate la pacienți cu diareea călătorului, doze mai mari de 1.800 mg/zi au fost tolerate fără semne clinice severe. Chiar și la pacienții/subiecții cu microbiotă intestinală normală, rifaximina administrată în doze de până la 2.400 mg pe zi, timp de 7 zile, nu a provocat simptome clinice relevante, corelate cu doza crescută.

În caz de supradozaj accidental se recomandă tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

Produsul NORMIX conține rifaximină [4-desoxi-4'-metil pirido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamicină SV], în forma polimorfică  $\alpha$ .

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiinfecțioase intestinale; antibiotice, cod ATC: A07AA11

#### Mecanism de acțiune

Rifaximina este un medicament antibacterian care aparține clasei rifamicinelor; rifaximina se leagă ireversibil de subunitatea beta a ARN-polimerazei ADN-dependență a enzimelor bacteriene, inhibând consecutiv sinteza ARN-ului bacterian.

Rifaximina are un spectru antibacterian larg, fiind activă pe majoritatea bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative, aerobe și anaerobe responsabile de infecțiile intestinale, incluzând și speciile producătoare de amoniac. Rifaximina poate inhiba diviziunea bacteriilor care dezaminează ureea, reducând astfel producția de amoniac, precum și a altor substanțe considerate a avea un rol important în patogeneza encefalopatiei hepatice.

#### Mecanism de rezistență

Apariția rezistenței la rifaximină are la bază, în primul rând, o modificare cromozomială reversibilă monofazică a genei *rpoB* care codifică ARN-polimeraza bacteriană. Incidența subpopulațiilor rezistente printre bacteriile izolate de la pacienții cu diareea călătorului a fost foarte scăzută.

Studiile clinice care au investigat modificările sensibilității microbiotei intestinale la pacienții cu diareea călătorilor nu au reușit să detecteze apariția rezistenței la rifaximină pentru microorganismele Gram-pozitive (de exemplu enterococi) și Gram-negative (*E. coli*) pe perioada unui tratament de trei zile cu rifaximină.

Dezvoltarea rezistenței la rifaximină a microbiotei intestinale normale a fost investigată prin administrarea unor doze de rifaximină mari, repetate, la voluntari sănătoși și la pacienți cu Boală Inflamatorie Intestinală. Au apărut tulpini rezistente la rifaximină, dar acestea au fost instabile și nu au colonizat tractul gastro-intestinal și nici nu au înlocuit tulpinile sensibile la rifaximină. Când tratamentul a fost întrerupt, tulpinile rezistente au dispărut rapid.

Datele experimentale și clinice sugerează faptul că tratamentul cu rifaximină la pacienții cu diareea călătorilor, purtători de tulpini de Mycobacterium tuberculosis sau Neisseria meningitidis nu crează condiții de apariție a rezistenței la rifampicină.

### Sensibilitate

Rifaximina- $\alpha$  este un agent antibacterian neabsorbabil. Testele de sensibilitate bacteriană efectuate in vitro nu pot fi utilizate pentru a stabili cu exactitate sensibilitatea sau rezistența bacteriilor la rifaximină. În prezent, nu sunt suficiente date disponibile care să susțină identificarea din punct de vedere clinic a unui punct critic pentru evaluarea sensibilității bacteriene.

Rifaximina a fost evaluată in vitro pentru mai mulți agenți patogeni etiologici ai diareei călătorilor în patru arii geografice diferite ale lumii. Acești patogeni sunt: ETEC (E. coli enterotoxigenic), EAEC (E. coli enteroagregativ), Salmonella spp., Shigella spp., vibriionul non-holeric V. Plesiomonas spp., Aeromonas spp., Campylobacter spp. CMI 90 (concentrația inhibitorie minimă pentru 90% dintre tulpini), pentru bacteriile izolate testate, a fost 32  $\mu\text{g/ml}$ , valoare care se realizează cu ușurință în lumenul intestinal, datorită concentrațiilor mari de rifaximină din fecale.

### Eficacitatea clinică

Studiile clinice efectuate la pacienții cu diareea călătorilor au demonstrat eficacitatea clinică a rifaximinei împotriva ETEC (E. coli enterotoxigenic) și EAEC (E. coli enteroagregativ). Aceste bacterii sunt în principal responsabile de diareea călătorilor la subiecții care călătoresc în țările mediteraneene sau regiuni tropicale și subtropicale.

### **Utilizare pediatrică**

Eficacitatea, dozajul și siguranța rifaximinei la copiii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost stabilită. În literatura de specialitate există 9 studii privind eficacitatea utilizării rifaximinei la pacienți sub 12 ani, incluzând 371 copii, din care 233 au primit rifaximină. Majoritatea copiilor incluși în aceste studii aveau vârsta mai mare de 2 ani, iar diareea de origine bacteriană (demonstrată înainte, în timpul sau după tratament) a fost prezentă ca și criteriu de includere pentru toți pacienții din toate aceste studii.

Datele din studiile la care se face referire mai sus, ca și cele provenite din meta-analize, se constituie în tot mai multe dovezi ce demonstrează eficacitatea rifaximinei în contextul unor afecțiuni particulare, cum ar fi de exemplu cazul diareei acute (mai ales cea recurentă sau recidivantă), despre care se știe sau se presupune că este produsă de bacteriile sensibile la acțiunea rifaximinei (ex. diareea produsă de Escherichia coli).

În toate aceste studii limitate din punct de vedere al numărului redus de pacienți, cele mai folosite **doze la copiii cu vârste între 2 – 12 ani au fost cuprinse între 20 și 30 mg/kg/zi, fracționate în 2 până la 4 administrări/zi.** (vezi pct. 4.2)

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Studiile de farmacocinetică efectuate la șobolani, câini și oameni au demonstrat că, după administrarea orală de rifaximină în forma sa polimorfică  $\alpha$ , aceasta nu este practic absorbită (absorbție sub 1%). După administrarea repetată de doze terapeutice de rifaximină- $\alpha$  la voluntari



sănătoși sau chiar la pacienții cu mucoasa intestinală deteriorată (Boală Inflamatorie Intestinală), concentrațiile plasmatică au fost neglijabile (mai puțin de 10 ng/ml). O creștere irelevantă din punct de vedere clinic a absorbției sistemice de rifaximină- $\alpha$  a fost observată atunci când administrarea ei s-a făcut cu 30 de minute înainte de un mic dejun bogat în grăsimi.

#### Distribuție

La om rifaximina este legată moderat de proteinele plasmatică. In vivo, valoarea medie a procentului de legare de proteinele plasmatică a fost de 67,5% la subiecții sănătoși și de 62% la pacienții cu insuficiență hepatică atunci când s-a administrat rifaximină.

#### Biotransformare

Analiza probelor de materii fecale a demonstrat că rifaximina se regăsește sub formă de moleculă intactă, ceea ce sugerează faptul că aceasta nu este nici degradată și nici metabolizată la trecerea prin tractul gastro-intestinal.

În cadrul unui studiu în care s-a utilizat rifaximină marcată radioactiv, s-a evidențiat că 0,025% din doza de rifaximină administrată oral se regăsește nemodificată în urină, iar <0,01% se regăsește în urină sub formă de 25-desacetilrifaximină, singurul metabolit al rifaximinei identificat la om.

Concentrațiile de rifaximină- $\alpha$  în materiile fecale, măsurate timp de trei zile după administrarea unei doze unice de 400 mg, au avut, în medie, valoarea de 670  $\mu$ g/ml.

#### Eliminare

Un studiu efectuat cu rifaximină marcată radioactiv relevă faptul că rifaximina  $^{14}$ C administrată este aproape exclusiv și complet eliminată prin materiile fecale (96,9% din doza administrată). Eliminarea rifaximinei marcate  $^{14}$ C prin urină nu depășește 0.4% din doza administrată.

#### Liniaritate/Non-liniaritate

La om, rata și gradul expunerii sistemice la rifaximină par a fi caracterizate de o cinetică non-liniară (dependentă de doză), care este concordantă cu posibilitatea unei absorbții limitate a rifaximinei, determinată de rata sa de dizolvare.

#### Categorii speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea de rifaximină la pacienții cu insuficiență renală.

##### *Insuficiență hepatică*

Datele clinice disponibile pentru pacienții cu insuficiență hepatică au demonstrat o expunere sistemică mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși. În ciuda acestui lucru, creșterea expunerii sistemice la rifaximină la subiecții cu insuficiență hepatică trebuie interpretată ținând cont și de acțiunea locală a rifaximinei la nivel gastro-intestinal, de biodisponibilitatea sistemică scăzută a acesteia, precum și de datele disponibile privind siguranța administrării rifaximinei la pacienții cu ciroză.

De aceea, nu se recomandă ajustarea dozei, rifaximina acționând practic doar la nivel local.

##### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica rifaximinei nu a fost studiată la pacienții copii și adolescenți, indiferent de vârstă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice rezultate ca urmare a studiilor convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate și carcinogenicitate nu au evidențiat vreun risc special

pentru om.

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embriofetală efectuat la șobolan, s-a observat o întârziere ușoară și tranzitorie a osificării în cazul administrării de doze de 300 mg/kg corp/zi, care nu a afectat dezvoltarea normală a puilor. La iepure, după administrarea orală a rifaximinei în timpul gestației, s-a remarcat o creștere a incidenței modificărilor la nivelul scheletului.

Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor constatări.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleul comprimatului:

Amidonglicolat de sodiu tip A

Distearat de glicerol

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Talc

Celuloză microcristalină

Filmul comprimatului:

Hipromeloză E464

Dioxid de titan E171

Edetat disodic

Propilenglicol

Oxid roșu de fier E172

### **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-PE-PVdC/Al a 12 comprimate filmate

Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 12 comprimate filmate

Cutie cu un blister din PVC-PE-PVdC/Al a 14 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 14 comprimate filmate

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alfasigma S.p.A.,  
Via Ragazzi del '99, 5  
40133, Bologna (BO), Italia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12333/2019/01-02-03-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri autorizației - August 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2022

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