

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tamalis 1 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conține rupatadină 1 mg (sub formă de fumarat)

Excipienți cu efect cunoscut:

Sucroză (zahăr) 300 mg/ml

Parahidroxibenzoat de metil (E 218) 1,00 mg/ml

Propilenglicol (E-1520) 200 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluție limpede, de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tamalis 1 mg/ml soluție orală este indicat pentru tratamentul simptomatic al:

- rinitelor alergice (inclusiv rinite alergice persistente) la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani (vezi pct. 5.1)
- urticariei la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani.

Doza pentru copii cu greutatea egală sau mai mare de 25 kg: 5 ml (5 mg de rupatadină) de soluție orală o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Doza pentru copii cu greutatea egală sau mai mare de 10 kg și mai mică de 25 kg: 2,5 ml (2,5 mg de rupatadină) de soluție orală o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Copii cu vârsta sub 2 ani

Nu este recomandată administrarea medicamentului la copiii cu vârsta sub 2 ani din motive legate de lipsa de date la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani)

La adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani) este mai indicată administrarea rupatadinei sub formă de comprimate de 10 mg.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică: deoarece nu există experiență clinică referitoare la pacienții cu deficiențe ale funcției renale sau ale funcției hepatice, în prezent nu se recomandă utilizarea rupatadinei la acești pacienți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Instrucțiuni de utilizare

- Pentru a deschide flaconul, se apasă pe capac și se rotește în sens invers acelor de ceasornic.
- Se scoate seringă, se introduce în dopul perforat și se întoarce invers flaconul.
- Se extrage în seringă doza recomandată.
- A se administra direct din seringă dozatoare.
- A se spăla seringă după utilizare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la rupatadină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Siguranța rupatadinei soluție orală la copiii cu vârsta sub 2 ani nu a fost stabilită.

Trebuie evitată administrarea rupatadinei împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4, iar inhibitorii moderați ai CYP3A4 trebuie utilizați cu precauție (vezi pct. 4.5).

Poate fi necesară modificarea dozei de substraturi sensibile ale CYP3A4 (de exemplu simvastatin, lovastatin) și substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (de exemplu. ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapridă), deoarece rupatadina poate crește concentrațiile în plasmă ale acestor medicamente (vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea rupatadinei în combinație cu suc de grapefruit (vezi pct. 4.5).

Siguranța la nivel cardiac pentru doza de rupatadină 10 mg sub forma farmaceutică de comprimate a fost evaluată într-un studiu QT/QT aprofundat, efectuat la adulți. Administrarea rupatadinei la o doză de până la de 10 ori mai mare decât cea terapeutică nu a produs niciun efect asupra EKG și, prin urmare, nu ridică probleme de siguranță la nivel cardiac. Totuși, rupatadina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu prelungire cunoscută a intervalului QT, pacienții cu hipocalcemie necorectată, pacienții cu afecțiuni proaritmogene curente, precum bradicardia semnificativă clinic, ischemia miocardică acută.

La adulți, doza de rupatadină 10 mg administrată sub forma farmaceutică de comprimate a determinat următoarele reacții adverse mai puțin frecvente: creșterea concentrației plasmatice a creatin fosfokinazei, creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei, precum și valori anormale ale testelor funcționale hepatice.

Acest medicament conține sucroză și poate dăuna dinților. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție a glucozei/galactozei sau insuficiență a zaharazei-izomaltaze nu trebuie să ia acest medicament.

Acest medicament conține parahidroxibenzoat de metil și poate cauza reacții alergice (posibil întârziate).

Acest medicament conține 200 mg propilenglicol în fiecare ml.

Administrarea concomitentă cu orice substrat pentru alcool dehidrogenază, cum ar fi etanolul, poate induce efecte adverse la copiii cu vârsta sub 5 ani.

Deși nu s-a demonstrat că propilenglicolul provoacă toxicitate asupra funcției de reproducere sau de dezvoltare la animale sau la oameni, acesta poate ajunge la făt și a fost găsit în lapte. În consecință, administrarea de propilenglicol la pacientele gravide sau care alăptează trebuie luată în considerare de la caz la caz.

Monitorizarea medicală este necesară la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, deoarece au fost raportate diferite evenimente adverse atribuite propilenglicolului, cum ar fi disfuncție renală (necroză tubulară acută), insuficiență renală acută și disfuncție hepatică.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe 1 ml, adică în esență „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiuni la copii cu rupatadină soluție orală.

S-au efectuat studii privind interacțiuni numai la adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani) cu rupatadină 10 mg sub forma farmaceutică de comprimate.

Efectele altor medicamente asupra rupatadinei

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori de protează HIV, claritromicină, nefazodonă) și trebuie utilizată cu precauție împreună cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (eritromicină, fluconazol, diltiazem).

Administrarea concomitentă de rupatadină 20 mg și ketoconazol sau eritromicină crește expunerea la rupatadină de 10 ori și, respectiv, de 2-3 ori. Aceste modificări nu au fost asociate cu niciun efect asupra intervalului QT sau cu o creștere a reacțiilor adverse comparativ cu cele obținute în cazul utilizării în monoterapie a acestor medicamente.

Interacțiunea cu suc de grapefruit: administrarea concomitentă a sucului de grapefruit crește de 3,5 ori expunerea sistemică la rupatadină 10 mg comprimate. Acest lucru este determinat de faptul că suc de grapefruit are una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A4, cum este rupatadina. În plus, s-a sugerat că grapefruitul poate influența sistemele intestinale de transport al medicamentului, cum este glicoproteina P. Sucul de grapefruit nu trebuie luat simultan.

Efectele rupatadinei asupra altor medicamente

Rupatadina trebuie administrată cu precauție concomitent cu alte medicamente metabolizate cu indice terapeutic îngust deoarece cunoștințele despre efectul rupatadinei asupra altor medicamente sunt limitate.

Interacțiunea cu alcool etilic: după de consumul după de alcool etilic, administrarea unei doze de rupatadină de 10 mg a produs efecte marginale la anumite teste de performanță psihomotorii, cu toate că acestea nu au fost diferite în mod semnificativ de cele determinate doar de consumul de alcool etilic. Administrarea unei doze de 20 mg crește deficiențele cauzate de consumul de alcool etilic.

Interacțiunea cu deprimante ale SNC: ca și în cazul altor antihistaminice, interacțiunile cu deprimantele SNC nu pot fi excluse.

Interacțiunea cu statine: creșteri asimptomatice ale CPK au fost raportate mai puțin frecvent în studiile clinice cu rupatadină. Riscul interacțiunilor cu statinele, dintre care unele sunt metabolizate, de asemenea, de izoenzima CYP3A4 a citocromului P450, nu este cunoscut. Din aceste motive, rupatadina trebuie utilizată cu precauție când este administrată simultan cu statinele.

Interacțiunea cu midazolam: După administrarea de 10 mg rupatadină în asociere cu 7,5 mg midazolam, s-a observat o creștere a expunerii (C_{max} și ASC) la midazolam. Din acest motiv, rupatadina acționează ca un inhibitor ușor al CYP3A4.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele pentru un număr limitat (2) de expuneri în timpul sarcinii nu indică efecte adverse ale rupatadinei asupra sarcinii sau a sănătății fătului/nou-născutului. În prezent, nu sunt disponibile date epidemiologice relevante. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionului/fetusului, nașterea sau dezvoltarea post-natală (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este preferabilă evitarea utilizării rupatadinei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Rupatadina se excretă în lapte la animale. Nu se cunoaște dacă rupatadina se excretă în lapte la om. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a opri/de a întrerupe tratamentul cu rupatadină, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la fertilitate. Studiile efectuate la animale au evidențiat o reducere semnificativă a fertilității la niveluri mai înalte de expunere decât cele observate la om pentru doza terapeutică maximă (vezi pct. 5.3).

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

Rupatadina nu a avut nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, în cadrul unui studiu clinic efectuat. Cu toate acestea, trebuie luate măsuri de precauție înainte de a conduce vehicule sau a folosi utilaje, până când se stabilește reacția individuală a pacientului la rupatadină.

4.8 Reacții adverse

Studiile clinice cu soluție orală de rupatadină efectuate la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani au inclus 626 pacienți. Dintre aceștia, 147 pacienți au fost tratați cu rupatadină 2,5 mg, 159 pacienți au fost tratați cu rupatadină 5 mg, iar la 249 s-a administrat placebo și 71 au primit desloratadină.

Frecvența reacțiilor adverse a fost definită după cum urmează:

- Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$)

Frecvențele reacțiilor adverse raportate la pacienții tratați cu soluție orală de rupatadină în timpul studiilor clinice au fost după cum urmează:

Termen din clasificarea SOC	Rupatadină 2,5 mg	Rupatadină 5 mg	Placebo
<u>Frecvență</u>	(n=147)	(n=159)	(n=249)
	Infecții și infestări		

Termen din clasificarea SOC		Rupatadină 2,5 mg	Rupatadină 5 mg	Placebo
<u>Frecvență</u>		(n=147)	(n=159)	(n=249)
<u>Mai puțin frecvente</u>	<i>Gripă</i>	0	1(0,63%)	0
	<i>Rinofaringită</i>	1 (0,68%)	0	0
	<i>Infecție a tractului respirator superior</i>	1 (0,68%)	0	0
Tulburări hematologice și limfatice				
<u>Mai puțin frecvente</u>	<i>Eozinofilie</i>	0	1(0,63%)	0
	<i>Neutropenie</i>	0	1(0,63%)	0
Tulburări ale sistemului nervos				
<u>Frecvente</u>	<i>Cefalee</i>	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	<i>Somnolență</i>	0	2 (1,26%)	0
<u>Mai puțin frecvente</u>	<i>Amețeală</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
Tulburări gastro-intestinale				
<u>Mai puțin frecvente</u>	<i>Greață</i>	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				
<u>Mai puțin frecvente</u>	<i>Eczemă</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	<i>Transpirație nocturnă</i>	0	1 (0,63%)	0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
<u>Mai puțin frecvente</u>	<i>Oboseală</i>	0	1 (0,63%)	0

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

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj la adulți și copii. Într-un studiu clinic de siguranță efectuat la adulți, rupatadina administrată zilnic în doză de 100 mg, timp de 6 zile, a fost tolerată bine. Cea mai frecventă reacție adversă a fost somnolența. În cazul ingerării accidentale a unor doze foarte mari, trebuie instituit tratament simptomatic și luate măsuri de asistență medicală de urgență.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antihistaminice pentru uz sistemic, codul ATC: R06A X28.

Rupatadina este un antihistaminic din a doua generație, antagonist pe termen lung al histaminei, cu activitate periferică selectivă antagonistă la nivelul receptorilor H₁. Unii metaboliți (desloratadina și metaboliții hidroxilați) păstrează activitatea antihistaminică și pot contribui parțial la eficacitatea pe termen lung a medicamentului.

Studiile in vitro cu rupatadină în concentrație mare au demonstrat o inhibare a degranulării mastocitelor indusă de stimuli imunologici și non-imunologici, precum și eliberarea de citokine, în special a TNF α în celulele mastocitare și monocite umane. Relevanța clinică a datelor experimentale observate rămâne să fie confirmată.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, rupatadina sub forma farmaceutică de soluție orală are un profil farmacocinetic similar cu cel obținut la copii (> 12 ani), adolescenți și adulți: de asemenea, a fost observat un efect farmacodinamic (reducere a zonei de indurație, efect antihistaminic) după 4 săptămâni de tratament. Un studiu controlat de confirmare randomizat, dublu-orb și controlat cu placebo, efectuat la copii cu rinite alergice persistente cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani a demonstrat că rupatadina sub forma farmaceutică de soluție orală are un profil mai bun în reducerea simptomelor nazale (rinoree și prurit la nivelul nasului, gâtului, gurii și/sau urechilor) comparativ cu placebo, după 4 și 6 săptămâni de tratament. Mai mult, în cadrul studiului s-a observat și o îmbunătățire semnificativă a calității vieții, în comparație cu placebo.

Urticaria cronică spontană a fost studiată ca model clinic pentru evaluarea eficacității compușilor anti H₁ în toate condițiile urticariene, luând în considerare faptul că fiziopatologia lor este similară, indiferent de etiologie, și deoarece pacienții cronici pot fi recrutați mai ușor la un studiu clinic. Urticaria este o afecțiune cauzată de mastocite, iar histamina și ceilalți mediatori (PAF și citokine) sunt principalii mediatori în dezvoltarea tuturor leziunilor urticariene. Deoarece rupatadina are capacitatea de a bloca eliberarea histaminei și a celorlalți mediatori ai inflamației, este de așteptat ca tratamentul să fie eficace pentru obținerea ameliorării simptomatice a altor condiții urticariene, în plus față de urticaria cronică spontană, așa cum se menționează și în ghidurile clinice.

Eficacitatea rupatadinei soluție orală pentru tratarea urticariei cronice spontane la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani a fost demonstrată în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, controlat activ și placebo. Au fost incluși, în total, 206 copii. Dintre aceștia, 113 au avut vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, iar 93 au avut între 6 și 11 ani. Copiii au fost tratați cu rupatadină (n=66), placebo (n=69) sau desloratadină (n=71). Doza de rupatadină administrată a fost de 2,5 mg la copiii cu greutatea de până la 25 kg și de 5 mg la copiii cu greutatea peste 25 kg. Doza de desloratadină administrată a fost de 1,25 mg la copiii cântărind până la 25 kg și de 2,5 mg la copiii cântărind peste 25 kg. A fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu placebo, la schimbarea valorilor medii ale scorului săptămânal de activitate a urticariei (UAS7; inclusiv erupțiile și pruritul) la punctul final principal, evaluat după 6 săptămâni de tratament (rupatadină -11,77 față de placebo -5,55; p <0,001). Procentajul mediu de reducere a numărului săptămânal de erupții la punctul final al studiului, comparativ cu nivelul de referință, a fost de 56,7% cu rupatadină, 49,4% cu desloratadină și 22,7% cu placebo. Procentajul mediu de reducere a pruritului la punctul final al studiului, comparativ cu nivelul de referință, a fost de 56,8% cu rupatadină, 46,7% cu desloratadină și 33,4% cu placebo. Ambele tratamente active (rupatadină și desloratadină) au realizat ameliorări semnificativ mai mari din punct de vedere statistic față de placebo la reducerea erupțiilor și a pruritului, dar nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între tratamentele active pentru aceste rezultate. Procentajul de răspunsuri ale pacienților de peste 50% la scorul săptămânal de activitate a urticariei (scala UAS7; urticarie și prurit) a fost observat la 61% dintre copiii tratați cu rupatadină, comparativ cu 36% dintre copiii tratați cu placebo și 54% dintre copiii tratați cu desloratadină.

Studiile clinice efectuate la voluntari sănătoși (n = 375) și pacienți cu rinite alergice și urticarie cronică idiopatică (n = 2650) nu au demonstrat un efect semnificativ asupra electrocardiograamei, atunci când

rupatadina a fost administrată sub forma farmaceutică de comprimate, în doze variind de la 2 mg până la 100 mg.

Agencia Europeană pentru Medicamente a renunțat la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tamalis soluție orală la subgrupele populației de copii și adolescenți, în rinite alergice și urticarie cronică (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Copii și adolescenți

În subgrupa copiilor cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 și între 6 și 11 ani, rupatadina a fost absorbită rapid și C_{max} mediu a fost de 1,9 și, respectiv, de 2,5 ng/ml, după doze orale repetate. În termeni de expunere, zona medie totală de sub valoarea curbei (ASC) a fost de 10,4 ng.h/ml la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 și de 10,7 ng.h/ml la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani. Toate valorile sunt similare celor obținute la adulți și adolescenți.

Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare a rupatadinei la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani a fost de 15,9 h, iar la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani a fost de 12,3 h, ceea ce reprezintă un timp mai lung decât cel raportat pentru comprimate la adulți și adolescenți.

Efectul consumului de alimente

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea rupatadinei sub forma farmaceutică de soluție orală cu alimentele. S-a efectuat un studiu privind influența alimentelor la adulți și adolescenți în cazul administrării de rupatadină 10 mg sub forma farmaceutică de comprimate. Consumul de alimente a crescut expunerea sistemică (ASC) la rupatadină cu aproximativ 23%. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) nu a fost influențată de consumul de alimente. Aceste diferențe nu sunt semnificative clinic.

Metabolizare și eliminare

Într-un studiu asupra excreției efectuat la adulți, 34,6% din cantitatea de rupatadină administrată a fost regăsită în urină și 60,9% în materiile fecale colectate timp de 7 zile. După administrarea orală, rupatadina este metabolizată pre-sistemic în proporție mare. Cantitățile de substanță activă nemetabolizată regăsite în urină și materii fecale au fost ne semnificative. Aceasta înseamnă că rupatadina se metabolizează aproape complet. Metaboliții activi ai desloratadinei și alți derivați hidroxilați ai acesteia au reprezentat aproximativ 27% și, respectiv, 48% din expunerea sistemică totală la substanțele active. Studiile de metabolizare efectuate *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani indică faptul că rupatadina este metabolizată în principal de citocromul P450 (CYP 3A4).

Pe baza studiilor *in vitro*, potențialul inhibitor al rupatadinei către CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 și UGT2B7 este puțin probabil. Nu se așteaptă ca rupatadina să inhibe următorii transportori în circulația sistemică OATP1B1, OATP1B3 și BCRP (proteină de rezistență la cancerul de sân) hepatic și intestinal. Mai mult, s-a detectat o inhibare ușoară a P-gp intestinal (P-glicoproteină).

Un studiu *in vitro* de inducție CYP asupra riscului de inducere CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4 în ficat *in vivo* de către rupatadină este considerat puțin probabil. Pe baza studiului *in vivo*, rupatadina acționează ca un inhibitor ușor al CYP3A4.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogenic.

Administrarea de doze de rupatadină de peste 100 de ori mai mari decât cele recomandate clinic (10 mg) nu a prelungit intervalele QTc sau QRS și nici nu a produs aritmii la diverse specii de animale cum sunt șoarecii, cobaii și câinii. Rupatadina și unul dintre principalii săi metaboliți la om, 3-hidroxidesloratadina, nu au afectat potențialul de activitate cardiacă în fibrele Purkinje de câine izolate la concentrații de cel puțin 2000 de ori

mai mari decât C_{max} obținut după administrarea unei doze de 10 mg la om. Într-un studiu care a evaluat efectul asupra canalului HERG uman clonat, rupatadina a inhibat acel canal, la o concentrație de 1685 de ori mai mare decât C_{max} obținut prin administrarea dozei de rupatadină de 10 mg. Desloratadina, metabolitul cu cea mai mare activitate, nu a avut efect la o concentrație micromolară de 10. Studiile asupra distribuției tisulare efectuate cu rupatadină marcată radioactiv la șoareci au arătat că rupatadina nu se acumulează în țesutul cardiac.

La șoareci, a avut loc o reducere semnificativă a fertilității masculilor și femelelor la o doză mare de 120 mg/kg și zi, obținându-se C_{max} de 268 de ori mai mare decât cel obținut la om în cazul utilizării dozei terapeutice (10 mg pe zi). Efecte toxice asupra fătului (întârziere a creșterii, osificare incompletă, modificări minore la nivelul scheletului) au fost raportate la șoareci numai pentru valori maternotoxice ale dozelor (25 și 120 mg/kg și zi). La iepuri, nu s-a observat nicio dovadă a efectului toxic asupra dezvoltării la doze de până la 100 mg/kg. Valorile de doze la care nu se observă niciun efect pentru dezvoltare au fost determinate la 5 mg/kg și zi la șoareci și la 100 mg/kg și zi la iepuri, rezultând valori ale C_{max} de 45 și, respectiv, de 116 de ori mai mari decât cele obținute la om în cazul utilizării dozei terapeutice (10 mg pe zi). 45 și, respectiv, de 116 de ori mai înalt decât cel măsurat la oameni pentru doza terapeutică (10 mg/zi).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilen glicol (E1520)
Acid citric anhidru
Fosfat disodic anhidru
Zaharină sodică
Sucroză (zahăr)
Parahidroxibenzoat de metil (E 218)
Galben de chinolină (E 104)
Aromă de banană (amestec de substanțe aromatizante de sinteză și naturale și propilenglicol)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni.
Durata de valabilitate după prima deschidere este aceeași cu data de expirare notată pe cutie și flacon.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită nicio condiție specială de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon cu capacitatea de 120 ml din polietilen tereftalat (PET), de culoare brun, cu dop din polietilen tereftalat (PET) cu densitate joasă, închis cu un capac galben din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere securizat pentru copii, disponibil într-o cutie care mai conține o seringă pentru administrare orală cu capacitatea de 5 ml (polipropilenă, polietilenă) cu gradații la 0,25 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

NOUCOR HEALTH, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9661/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Noiembrie 2013
Reînnoire autorizație- Ianuarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2023