

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cladronate, 30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 30 mg sodu ryzedronianu (amorficznego), co odpowiada 27,84 mg kwasu ryzedronowego.

Substancja pomocnicza: każda tabletki powlekana zawierająca sodu ryzedronian amorficzny zawiera także 131,30 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Biała, okrągła, 8,5 mm, obustronnie wypukła, tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Pageta kości.

Produkt leczniczy Cladronate w dawce 30 mg jest wskazany u pacjentów dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecaną dawką dla dorosłych jest jedna tabletki 30 mg na dobę, podawana doustnie przez okres 2 miesięcy. Jeżeli ponowne leczenie jest uznane za konieczne (co najmniej po upływie 2 miesięcy po zakończeniu leczenia), nowy cykl leczenia może odbywać się po zastosowaniu tej samej dawki i czasu trwania leczenia. Wchłanianie sodu ryzedronianu zaburzone jest przez pokarm, tak więc, aby zapewnić prawidłowe wchłanianie, pacjent powinien przyjmować produkt leczniczy Cladronate w dawce 30 mg:

- Przed śniadaniem: co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem danego dnia, innym produktem leczniczym lub napojem (innym niż zwykła woda).

W szczególnym przypadku, kiedy dawka nie zostanie przyjęta przed śniadaniem, produkt leczniczy Cladronate w dawce 30 mg można przyjąć pomiędzy posiłkami lub wieczorem o tej samej porze każdego dnia, ściśle przestrzegając poniższej instrukcji, upewniając się, że produkt jest stosowany na pusty żołądek:

- Pomiedzy posiłkami: produkt leczniczy Cladronate w dawce 30 mg należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub 2 godziny po spożyciu jakiegokolwiek posiłku, przyjęciu produktu leczniczego lub płynu (innego niż zwykła woda).
- Wieczorem: produkt leczniczy Cladronate w dawce 30 mg należy przyjmować co najmniej 2 godziny po ostatnim posiłku, innym produkcie leczniczym lub płynie (innym niż zwykła woda) danego dnia i co najmniej 30 minut przed udaniem się na wieczorny odpoczynek.

W przypadku okazjonalnego pominięcia dawki, produkt leczniczy Cladronate w dawce 30 mg można

przyjąć przed śniadaniem, pomiędzy posiłkami lub wieczorem zgodnie z powyższą instrukcją.

Tabletka musi być połknięta w całości, bez ssania lub rozgryzania. Aby umożliwić szybkie dotarcie tabletki do żołądka, produkt leczniczy Cladronate w dawce 30 mg należy przyjmować w pozycji pionowej, popijając szklanką zwykłej wody (≥ 120 ml). Pacjenci przez 30 minut po przyjęciu tabletki nie powinni przyjmować pozycji leżącej (patrz punkt 4.4).

Lekarz powinien rozważyć podanie suplementu wapnia i witaminy D, jeśli stosowana dieta nie zapewnia właściwej podaży, zwłaszcza, że w chorobie Pageta przemiany kostne są znacznie przyspieszone.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Cladronate, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: nie jest wymagane dostosowanie dawki, ponieważ biodostępność, dystrybucja i eliminacja były podobne u osób w podeszłym wieku (>60 lat) w porównaniu z osobami młodszymi.

Zaburzenia czynności nerek: nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi do średnio nasilonych zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie sodu ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby: brak badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność ryzedronianu w tej populacji. Ryzedronian nie jest metabolizowany przez wątrobę, dlatego jest mało prawdopodobne, że potrzebne jest dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież: nie zaleca się stosowania leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

Ciąża i okres karmienia piersią.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pokarm, napoje (inne niż zwykła woda) oraz produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (takie jak wapń, magnez, żelazo i glin) wpływają na wchłanianie bisfosfonianów i nie należy przyjmować ich w tym samym momencie co produkt leczniczy Cladronate w dawce 30 mg (patrz punkt 4.5). W celu osiągnięcia zamierzonego działania produktu leczniczego konieczne jest postępowanie ściśle z zaleceniami instrukcji przyjmowania produktu (patrz punkt 4.2).

Stosowanie bisfosfonianów może powodować zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie żołądka, owrzodzenie błony śluzowej przełyku i owrzodzenie żołądka. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność:

- u pacjentów, u których wystąpiły w wywiadzie choroby przełyku zaburzające pasaż przełykowy lub opróżnianie przełyku, np. zwężenie lub achalazja,
- u pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut od przyjęcia tabletki,
- jeśli ryzedronian stosowany jest u pacjentów z czynną chorobą lub niedawno występującymi problemami z przełykiem lub górnym odcinkiem przewodu pokarmowego.

Lekarz, przepisując produkt, powinien podkreślić konieczność zwrócenia uwagi przez tych pacjentów na przestrzeganie instrukcji dotyczącej sposobu przyjmowania produktu i ewentualne jakiegokolwiek

objawy problemów z przełykiem. Należy poinstruować pacjenta, aby niezwłocznie poszukiwał pomocy lekarskiej, jeśli wystąpią objawy podrażnienia przełyku takie jak: dysfagia, ból podczas przełykania, ból zamostkowy lub nowy/pogorszenie zgagi.

Leczenie hipokalcemii należy przeprowadzić przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Cladronate w dawce 30 mg. Inne zaburzenia metabolizmu kości i przemiany mineralnej (np. zaburzenia czynności przytarczyc, niedobór witaminy D) należy leczyć w okresie rozpoczynania terapii produktem leczniczym Cladronate w dawce 30 mg.

Martwica kości szczęki, najczęściej powiązana z ekstrakcją zębów i (lub) miejscowym zakażeniem (z zapaleniem szpiku włącznie) została opisana u pacjentów z rakiem i będących w trakcie leczenia z uwzględnieniem początkowego dożylnego podania bisfosfonianów. Wielu z pacjentów otrzymywało również chemioterapię i kortykosteroidy. Istnieją również doniesienia o przypadkach martwicy kości szczęki u pacjentów z osteoporozą, leczonych podawanymi doustnie bisfosfonianami.

Przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami należy rozważyć badanie stomatologiczne wraz z zastosowaniem odpowiedniej profilaktyki dentystycznej u pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, niewłaściwa higiena jamy ustnej).

W trakcie leczenia u tych pacjentów powinno się, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczęki w trakcie leczenia bisfosfonianami, zabiegi stomatologiczne mogą prowadzić do zaostrzenia stanu. Brak dostępnych danych sugerujących, czy zaprzestanie leczenia bisfosfonianami u pacjentów wymagających leczenia stomatologicznego zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki.

Lekarz powinien dobrać metodę leczenia indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny oraz oceniając korzyści i ryzyko danej metody.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Ten produkt leczniczy zawiera w składzie laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono ukierunkowanych badań klinicznych dotyczących interakcji sodu ryzedronianu z innymi produktami leczniczymi, jednakże podczas badań klinicznych nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych zawierających wielowartościowe kationy (takie

jak: wapń, magnez, żelazo i glin) wpływa na wchłanianie produktu leczniczego Cladronate (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Cladronate nie podlega ogólnoustrojowym przemianom metabolicznym, nie indukuje enzymów cytochromu P-450 i wykazuje małe powinowactwo do wiązania się z białkami.

4.6 Wpływ na ciążę, płodność i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania sodu ryzedronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produktu leczniczego Cladronate nie wolno stosować u kobiet w okresie ciąży.

Laktacja

Badania na zwierzętach wskazują, że mała ilość sodu ryzedronianu przechodzi do mleka matek karmiących. Produktu leczniczego Cladronate nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy wpływa na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Sodu ryzedronian był stosowany w badaniach klinicznych III fazy u ponad 15 000 pacjentów. Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych była łagodna do umiarkowanej i zwykle nie wymagała przerwania leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych III fazy u kobiet z osteoporozą po menopauzie leczonych do 36 miesięcy sodu ryzedronianem w dawce 5 mg na dobę (n=5020) lub placebo (n=5048) i uznane za możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem sodu ryzedronianu są wymienione poniżej, stosując następującą konwencję (częstość zdarzeń w porównaniu z placebo podano w nawiasach):

bardzo często ($\geq 1/10$);
często ($\geq 1/100$; $< 1/10$);
niezbyt często ($\geq 1/1000$; $< 1/100$);
rzadko ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1000$);
bardzo rzadko ($< 1/10\,000$);
częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy (1,8% w porównaniu z 1,4%).

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zapalenie tęczówki*.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcie (5,0% w porównaniu z 4,8%), niestrawność (4,5% w porównaniu z 4,1%), nudności (4,3% w porównaniu z 4,0%), ból brzucha (3,5% w porównaniu z 3,3%), biegunka (3,0% w porównaniu z 2,7%).

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej żołądka (0,9% w porównaniu z 0,7%), zapalenie błony śluzowej przełyku (0,9% w porównaniu z 0,9%), utrudnienie połykania (0,4% w porównaniu z 0,2%), zapalenie błony śluzowej dwunastnicy (0,2% w

porównaniu z 0,1%), owrzodzenie przełyku (0,2% w porównaniu z 0,2%).

Rzadko: zapalenie języka (<0,1% w porównaniu z 0,1%), zwężenie przełyku (<0,1% w porównaniu z 0,0%).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśniowo-kostne (2,1% w porównaniu z 1,9%).

Badania diagnostyczne

Rzadko: nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby.*

* Przypadki niezwiązane z badaniami III fazy u pacjentów z osteoporozą, częstość w oparciu o działania niepożądane i (lub) wyniki badań laboratoryjnych z wcześniejszych faz badań klinicznych.

W badaniach III fazy w chorobie Pageta porównywano ryzedronian i etydronian (61 pacjentów w każdej z grup), badacze obserwowali następujące dodatkowe działania niepożądane możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu (zasięg większy w przypadku ryzedronianu niż w etydronianie): zapalenie stawów (9,8% w porównaniu z 8,2%), niedowidzenie, bezdech, zapalenie oskrzeli, zapalenie jelita grubego, uszkodzenie rogówki, skurcze nóg, zawroty głowy, zespół suchego oka, objawy grypy, hipokaliemia, miastenia, nowotwór, moczenie nocne, obrzęk naczyniowy, ból kości, ból w klatce piersiowej, wysypka, zapalenie zatok, szumy uszne i zwiększenie masy ciała (wszystkie 1,6% w porównaniu 0,0%).

Wyniki badań laboratoryjnych

U niektórych pacjentów obserwowano wczesne, przemijające, bezobjawowe i łagodne zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy.

Dodatkowo następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzenia produktu do obrotu:

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: nadwrażliwość i reakcje skórne w tym obrzęk naczynioruchowy, uogólniona wysypka, pokrzywka i pęcherze skórne, czasami o ciężkim przebiegu w tym pojedyncze przypadki zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, martwice zapalenie naczyń, łysienie.

Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów).

Częstość nieznana: martwica kości szczęki.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: poważne choroby wątroby. W większości przypadków, o których donoszono, pacjenci byli leczeni innymi produktami leczniczymi powodującymi choroby wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych o leczeniu przedawkowania sodu ryzedronianu.

W przypadku przedawkowania produktu można spodziewać się zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy. U niektórych pacjentów mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy hipokalcemii. Obejmują one mrowienie wokół ust i parestezje, które są najwcześniejszymi objawami hipokalcemii, skurcze mięśni, drgawki i możliwe zagrażające życiu powikłania, takie jak skurcz krtani i zaburzenia rytmu serca.

Aby związać sodu ryzedronian i zmniejszyć jego wchłanianie należy podać mleko i środki zawierające sole magnezu, wapnia i glinu zobojętniające sok żołądkowy. W przypadku znacznego przedawkowania produktu leczniczego należy rozważyć wykonanie płukania żołądka w celu usunięcia niewchłoniętego sodu ryzedronianu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Bisfosfoniany. kod ATC: M05 BA07

Sodu ryzedronian jest pirydynylobisfosfonianem, który wiąże się z hydroksyapatytami kości i hamuje resorpcję kości przez osteoklasty. Obrót metaboliczny ulega zmniejszeniu, podczas gdy aktywność osteoblastów i mineralizacja kości są zachowane.

Choroba kości, choroba Pageta: w programie klinicznym produktu Cladronate w dawce 30 mg badano pacjentów z chorobą Pageta.

Po leczeniu lekiem Cladronate w dawce 30 mg na dobę przez 2 miesiące obserwowano:

- Stężenie fosfatazy alkalicznej uległo normalizacji u 77% pacjentów w porównaniu z 11% w grupie kontrolnej (etydronian 400 mg na dobę przez 6 miesięcy). Znaczące zmniejszenie obserwowano w wydalaniu z moczem hydroksyproliny/kreatyniny i deoksypyrydynoliny /kreatyniny.
- Badanie radiologiczne na początku i po 6 miesiącach pokazało zmniejszenie stopnia uszkodzeń osteolitycznych w obu szkieletach kończyn i osiowych. Nie obserwowano nowych złamań.

Obserwowana odpowiedź była podobna u pacjentów z chorobą Pageta niezależnie od tego, czy wcześniej byli leczeni innymi metodami lub nasilenia choroby.

53% pacjentów obserwowanych przez 18 miesięcy po rozpoczęciu pojedynczego cyklu trwającego 2 miesiące stosowania produktu Cladronate pozostawało w stanie biochemicznej remisji.

W badaniach porównawczych podawania dawki przed śniadaniem w stosunku do dawek podawanych w innych porach dnia pacjentkom z osteoporozą pomenopauzalną, gęstość mineralna BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa była statystycznie większa po podawaniu dawki przed śniadaniem.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność sodu ryzedronianu została oceniona w trwających badaniach u dzieci w wieku od 4 lat do mniej niż 16 lat z wrodzoną łamliwością kości. Po zakończeniu trwającej rok fazy badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanym placebo obserwowano statystycznie istotne zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa w grupie placebo w porównaniu z grupą ryzedronianu; ponadto stwierdzono wzrost liczby co najmniej 1 nowy morfometrycznych (wskazanych przez badanie RTG) złamań kręgów w grupie ryzedronianu w porównaniu do placebo. Reasumując wyniki nie uzasadniają stosowania sodu ryzedronianu u dzieci z wrodzoną łamliwością kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po podaniu doustnym wchłanianie następuje stosunkowo szybko ($t_{\max} \sim 1$ godzina) i jest niezależne od dawki, w badanym zakresie dawek (2,5 mg do 30 mg). Średnia biodostępność produktu z tabletki wynosi 0,63% i zmniejsza się, gdy sodu ryzedronianu podawany jest z pokarmem. Biodostępność jest podobna u mężczyzn i u kobiet.

Dystrybucja: Względna objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi u ludzi 6,3 l/kg mc. Produkt wiąże się z białkami osocza w około 24%.

Metabolizm: Nie stwierdzono układowego metabolizmu sodu ryzedronianu.

Wydalenie: Około połowa wchłoniętej dawki wydalana jest w moczu w ciągu 24 godzin, natomiast po podaniu dożylnym po 28 dniach w moczu wykrywa się 85% dawki. Średni klirens nerkowy wynosi 105 ml/min, a średni klirens całkowity wynosi 122 ml/min, różnica ta wynika prawdopodobnie z klirensu związanego z wchłanianiem do kości. Klirens nerkowy nie zależy od stężenia produktu leczniczego, a zależność pomiędzy klirensiem nerkowym, a klirensiem kreatyniny jest liniowa. Nie wchłonięta część produktu leczniczego wydalana jest z kałem. Krzywa zależności stężenia od czasu po podaniu doustnym wykazuje 3 fazy eliminacji z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym 480 godzin.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku: Biodostępność, dystrybucja i wydalenie były podobne u pacjentów w podeszłym wieku (>60 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Zaburzenia czynności nerek: Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, ale nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min).

Różnice etniczne: W populacji Japończyków wykazano, że stężenie w osoczu ryzedronianu po podaniu 2,5 mg ryzedronianu było prawie porównywalne do stężenia w surowicy po podaniu ryzedronianu w dawce 5 mg przedstawicielom rasy kaukaskiej. W związku z różnicami etnicznymi w farmakokinetykach, ryzedronian wydaje się skuteczniej wchłaniany u Japończyków niż przedstawicieli rasy kaukaskiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych u szczura i psa obserwowano, zależne od dawki, toksyczne działanie sodu ryzedronianu na wątrobę, głównie w postaci zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz zmian histopatologicznych u szczurów. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane. U szczura i psa otrzymujących dawki uznane za przekraczające dawki lecznicze stosowane u ludzi, wystąpiło działanie uszkodzające jądra. U gryzoni obserwowano, zależne od dawki, częste przypadki podrażnienia górnych dróg oddechowych. Podobne objawy obserwowano podczas stosowania innych bisfosfonianów. Podczas długotrwałych badań na gryzoniach obserwowano również objawy dotyczące dolnych dróg oddechowych, chociaż kliniczne znaczenie tego działania nie jest jasne.

W badaniach wpływu na rozrodczość, przy narażeniu bliskim narażenia klinicznego, obserwowano zaburzenia kostnienia mostka i (lub) czaszki płodu u szczurów oraz hipokalcemię i śmiertelność wśród samic ciężarnych w grupie oczekującej na poród. Nie odnotowano dowodów działania teratogennego po podaniu dawki 3,2 mg/kg/dobę u szczurów i 10 mg/kg/dobę u królików, chociaż dostępne dane pochodzą z badań wykonanych na małej grupie królików. Większych dawek nie badano ze względu na toksyczność dla matek. Badania genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian
Krospowidon
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka Opadry White 20C28305:

Hypromelozą
Krzemionka koloidalna bezwodna
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 400
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania: blistry PVC/Aluminium i pojemniki HDPE z zamknięciem LDPE z pierścieniem gwarancyjnym w tekturowym pudełku

Wielkości opakowań:

Blistry: 7, 14, 28, 56 i 84 tabletek powlekanych
Pojemniki plastikowe: 30 i 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18182

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

02.05.2011

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

12.12.2011