

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meldokar, 500 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 500 mg meldonium dwuwodnego (*Meldonium dihydricum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Produkt leczniczy ma postać kapsułki żelatynowej twardej, białej, zawierającej biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w ramach terapii skojarzonej (wspomagającej) następujących chorób:

- chorób serca i układu krążenia: stabilnej (wysiłkowej) dławicy piersiowej, przewlekłej niewydolności serca (stadium I–III według skali NYHA);
- przewlekłych niedokrwiennych zaburzeń krążenia krwi w mózgu;
- obniżonej wydolności i przeciążenia fizycznego;
- w okresie rekonwalescencji po przebytych zaburzeniach krążenia krwi w mózgu, urazach głowy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Choroby sercowo-naczyniowe, zaburzenia naczyniowo-mózgowe

Dawka wynosi 500-1000 mg na dobę. Dawka dobową 1000 mg (2 kapsułki twarde) może być przyjmowana jednorazowo lub podzielona na dwie dawki.

Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg.

Obniżona wydolność, przeciążenie fizyczne i okres rekonwalescencji po zaburzeniach naczyniowo-mózgowych, urazach głowy

Dawka wynosi 500 mg na dobę i jest to maksymalna dawka dobową.

Czas trwania leczenia wynosi od 4 do 6 tygodni. Leczenie można powtarzać 2-3 razy w roku.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek mogą wymagać zmniejszenia dawki meldonium (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ meldonium jest wydalone przez nerki, u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek należy stosować mniejszą dawkę meldonium (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby należy stosować mniejszą dawkę meldonium (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, dlatego stosowanie tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą. Produkt leczniczy można przyjmować przed lub po posiłku. Ze względu na potencjalne działanie pobudzające zaleca się stosowanie produktu leczniczego w pierwszej połowie dnia.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciężka niewydolność wątroby lub nerek (brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania).

Okres ciąży lub karmienia piersią.

U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (bezpieczeństwo stosowania nie zostało ustalone).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby i nerek w wywiadzie powinni być leczeni ostrożnie (należy monitorować czynności wątroby i nerek), ponieważ nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu na pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka.

Nie zaleca się stosowania łącznie z innymi lekami zawierającymi meldonium, gdyż może wzrosnąć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Leczenie produktem leczniczym Meldokar może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Meldonium można stosować w skojarzeniu z azotanami o przedłużonym uwalnianiu i innymi lekami przeciwdławicowymi w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, glikozydami nasercowymi i diuretykami w leczeniu niewydolności serca. Ponadto meldonium można łączyć z lekami przeciwzakrzepowymi, przeciwplatekcyjnymi, przeciwpłytkowymi, przeciwartmicyznymi i lekami poprawiającymi mikrokrążenie.

Meldonium może nasilać działanie produktów leczniczych zawierających triazotan glicerolu, nifedypinę, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inne leki obniżające ciśnienie tętnicze i leki rozszerzające naczynia obwodowe. Może być konieczne zmniejszenie dawek.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca obserwowano dodatkowe działanie farmakologiczne, gdy stosowano meldonium jednocześnie z lizynoprylem w celu złagodzenia objawów.

Dodatkowe działania farmakologiczne obserwowano w przypadku stosowania meldonium w połączeniu z kwasem orotowym w celu zapobiegania uszkodzeniom niedokrwinnym / reperfuzyjnym.

Jednoczesne stosowanie skojarzenia siarczana żelaza i meldonium u pacjentów z niedokrwistością z niedoboru żelaza poprawia skład kwasów tłuszczowych w krwinkach czerwonych.

Przedawkowanie meldonium może zwiększyć kardiotoxycznosc wywołaną cyklofosfamidem.

Niedobór karnityny wynikający ze stosowania meldonium może zwiększać kardiotoxycznosc powodowaną przez ifosfamid.

Meldonium wykazuje działanie ochronne w przypadku kardiotoxycznosci indukowanej indynawirem i neurotoxycznosci indukowanej efawirenzem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania meldonium w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano bezpośredniego ani pośredniego działania teratogennego ani embriotoksycznego. W celu uniknięcia możliwego niepożądanego działania na organizm matki i płodu, nie należy stosować meldonium w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Dostępne dane dotyczące zwierząt wskazują, że meldonium przenika do mleka. Nie wiadomo, czy meldonium przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków / niemowląt i dlatego nie należy stosować produktu podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgłoszone w niekontrolowanych badaniach klinicznych oraz doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i klasyfikacją częstości występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$).

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne *	Nadwrażliwość, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne		Pobudzenie, uczucie strachu, obsesyjne myśli, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy *	Uczucie mrowienia, drżenie, hipestezja, dzwonienie w uszach, zawroty głowy, zaburzenia chodu, stan przedomdleniowy, utrata przytomności
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, tachykardia / tachykardia zatokowa, migotanie przedsionków, arytmia, dyskomfort w klatce piersiowej / ból w klatce piersiowej

Zaburzenia naczyniowe		Wzrost / spadek ciśnienia krwi, przełom nadciśnieniowy, przekrwienie, błądność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie gardła, kaszel, duszność, bezdech
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność *	Zaburzenia smaku (metaliczny smak w ustach), utrata apetytu, dławienie się, nudności, wymioty, wzdęcia, biegunka, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, wysypka uogólniona / plamkowa / grudkowa, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców, osłabienie mięśni, skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Częstomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Złe samopoczucie, dreszcze, ogólne osłabienie, obrzęk, obrzęk twarzy, obrzęk nóg, uczucie gorąca, uczucie zimna, zimne poty
Badania diagnostyczne		Nieprawidłowości elektrokardiogramu (EKG), częstości akcji serca
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		eozynofilia *

* Działania niepożądane obserwowane we wcześniejszych niekontrolowanych badaniach klinicznych.

W związku ze stosowaniem produktu leczniczego odnotowano również przypadki bólu w nadbrzuszu i migreny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania.

Produkt leczniczy ma małą toksyczność i nie powoduje niekorzystnych skutków dla zdrowia pacjenta. W przypadku niskiego ciśnienia krwi mogą wystąpić bóle głowy, zawroty głowy, tachykardia oraz ogólne osłabienie. Leczenie jest objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania należy kontrolować czynność wątroby i nerek.

Z powodu znacznego wiązania produktu leczniczego z białkami, hemodializa nie zmniejsza stężenia meldonium w osoczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach serca, kod ATC C01EB22

Mechanizm działania

Meldonium jest strukturalnym analogiem prekursora karnityny - gamma butyrobetainy (GBB), w której jeden z atomów węgla jest zastąpiony atomem azotu. Jego wpływ na organizm można tłumaczyć na dwa sposoby.

▪ Wpływ na biosyntezę karnityny

Meldonium, poprzez odwracalne hamowanie aktywności hydroksylazy gamma-butyrobetainy, powoduje zmniejszenie biosyntezy karnityny, a tym samym zapobiega transportowi długołańcuchowych kwasów tłuszczowych przez błony komórkowe. Zapobiega to gromadzeniu się silnych detergentów, aktywowanych form nieutlenionych kwasów tłuszczowych, w komórkach, zmniejszając tym samym uszkodzenie błon komórkowych.

Zmniejszenie stężenia karnityny w warunkach niedokrwienia powoduje hamowanie β -utleniania kwasów tłuszczowych i optymalizację zużycia tlenu w komórkach. Stymulowane jest utlenianie glukozy i przywrócony transport ATP z miejsca jego biosyntezy (w mitochondriach) do miejsca wykorzystania (w cytozolu). Zasadniczo komórki są zasilane składnikami odżywczymi i tlenem, a wykorzystanie tych substancji jest zoptymalizowane.

Z kolei przez zwiększenie biosyntezy prekursora karnityny, tj. GBB, aktywowana jest syntaza NO, co skutkuje poprawionymi właściwościami reologicznymi krwi i zmniejszonym obwodowym oporem naczyniowym.

Gdy stężenie meldonium zmniejsza się, biosynteza karnityny jest ponownie nasilana, a stężenie kwasów tłuszczowych w komórkach jest stopniowo przywracane.

Uważa się, że skuteczność meldonium opiera się na zwiększeniu tolerancji komórek na obciążenie (przez zmiany stężenia kwasów tłuszczowych).

▪ Funkcja mediatora w hipotetycznym systemie GBB-ergicznym

Istnieje hipoteza, że w organizmie istnieje system transmisji sygnału nerwowego, tj. system GBB-ergiczny, który zapewnia transmisję impulsów nerwowych między komórkami somatycznymi. Mediatorem tego systemu jest ostatni prekursor karnityny - ester GBB. W wyniku działania esterazy GBB ten mediator oddaje elektron do komórki, przekazując w ten sposób impuls elektryczny, ale sam przekształca się w GBB. Następnie zhydrolizowana postać GBB jest aktywnie transportowana do wątroby, nerek i jąder, gdzie przekształca się w karnitynę. Komórki somatyczne w odpowiedzi na bodźce syntetyzują nowe cząsteczki GBB, zapewniając w ten sposób rozprzestrzenianie się sygnału. Gdy stężenie karnityny obniża się, stymulowana jest synteza GBB, co powoduje zwiększenie stężenia estrów GBB.

Jak wskazano powyżej, meldonium jest strukturalnym analogiem GBB i jest w stanie pełnić funkcje „mediatora”, podczas gdy hydroksylaza GBB nie „rozpoznaje” meldonium.

W konsekwencji stężenie karnityny nie wzrasta, ale obniża się. Zatem zarówno meldonium, zastępując „mediator”, jak i przyczyniając się do wzrostu stężenia GBB, sprzyja rozwojowi odpowiedzi organizmu. W rezultacie ogólna aktywność metaboliczna w innych układach, np. ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), także wzrasta.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Badania na zwierzętach wykazały, że meldonium ma pozytywny wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego, wywiera działanie ochronne na mięsień sercowy (w tym działa przeciw aminom katecholowym i alkoholowi), może zapobiegać zaburzeniom rytmu serca oraz zmniejszać strefę zawału mięśnia sercowego.

Choroba niedokrwienna serca (stabilna wysiłkowa dławica piersiowa)

Analiza danych klinicznych dotyczących stosowania meldonium w leczeniu stabilnej wysiłkowej dławicy piersiowej w skojarzeniu z innymi produktami przeciwdławicowymi wykazuje, że meldonium zmniejsza częstość i intensywność napadów dławicy piersiowej, a także przyjmowanie trójazotanu glicerolu.

Meldonium wykazuje wyraźne działanie antyarytmiczne u pacjentów z chorobą wieńcową (CHD) i dodatkowymi skurczami komorowymi, jest mniej skuteczne u pacjentów z dodatkowymi skurczami nadkomorowymi. Szczególnie ważna jest zdolność meldonium do zmniejszania zużycia tlenu w spoczynku, co jest uważane za kryterium skuteczności terapii przeciwdławicowej w CHD. Meldonium korzystnie wpływa na procesy miażdżycowe w naczyniach wieńcowych i obwodowych przez obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego w surowicy i wskaźnika miażdżycy.

Przewlekła niewydolność serca

W stosunkowo dużej liczbie badań klinicznych analizowano rolę meldonium w leczeniu przewlekłej niewydolności serca wywołanej CHD i jego zdolność do zwiększenia tolerancji obciążenia fizycznego, a także ilość wykonalnej pracy u pacjentów z niewydolnością serca.

Skuteczność meldonium została udowodniona u pacjentów z niewydolnością serca (klasy czynnościowe I-III według klasyfikacji NYHA) przy stosowaniu w terapii skojarzonej z innymi lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu niewydolności serca. Ustalono, że stosowanie meldonium poprawia funkcję inotropową mięśnia sercowego i zwiększa tolerancję na wysiłek fizyczny, poprawia jakość życia pacjentów, nie powodując ciężkich skutków ubocznych.

W Instytutach Kardiologii Łotwy i Litwy przeprowadzono badanie mające na celu porównanie skuteczności terapii skojarzonej meldonium i lizynoprylu oraz monoterapii lizynoprylem w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. W przypadku jednoczesnego stosowania meldonium z lizynoprylem w celu złagodzenia objawów przewlekłej niewydolności serca zaobserwowano pozytywne działanie terapii skojarzonej (rozszerzenie głównych tętnic, poprawa krążenia obwodowego i jakości życia, zmniejszenie stresu psychicznego i fizycznego).

Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano działanie meldonium przeciw niedotlenieniu oraz poprawiające krążenie krwi w mózgu. Meldonium optymalizuje objętość redystrybucji przepływu krwi mózgowej na korzyść zmian niedokrwiennych, zwiększa odporność neuronów w warunkach hipoksji.

Meldonium ma działanie stymulujące na ośrodkowy układ nerwowy - zwiększa aktywność ruchową i wydolność fizyczną, stymuluje reakcje behawioralne. Ma także aktywność przeciwstresową.

Skuteczność w zaburzeniach krążenia mózgowego i chorobach neurologicznych

Wykazano, że meldonium jest skuteczne w złożonej terapii ostrych i przewlekłych zaburzeń naczyniowo-mózgowych (udar niedokrwienny, przewlekła niewydolność naczyń mózgowych). Meldonium normalizuje napięcie i opór naczyń włosowatych i tętniczek mózgu, przywraca ich reaktywność. Zbadano wpływ meldonium na proces rehabilitacji u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi (po chorobach naczyń mózgowych, chirurgii mózgu, urazach). Wyniki badań skuteczności terapeutycznej meldonium świadczą o pozytywnym, zależnym od dawki, wpływie na fizyczną zdolność pacjentów do pracy i odzyskanie czynnościowej samowystarczalności w okresie rekonwalescencji.

Pozytywny wpływ na poprawę funkcji intelektualnych w okresie rekonwalescencji stwierdzono podczas badania odrębnych i integralnych zmian funkcji intelektualnych po podaniu leku. Ustalono, że meldonium poprawia jakość życia pacjentów w trakcie rekonwalescencji (przede wszystkim z powodu odzyskanych funkcji fizycznych).

Meldonium ma pozytywny wpływ na regresję zaburzeń czynności układu nerwowego u pacjentów z deficytem neurologicznym w okresie rekonwalescencji. Ogólny stan neurologiczny pacjentów poprawia się (zmniejszenie uszkodzenia nerwów mózgowych i odruchów patologicznych, regresja niedowładów, poprawa koordynacji ruchowej i funkcji wegetatywnych).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę badano u osób zdrowych po dożylnym i doustnym podaniu meldonium.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 25, 50, 100, 200, 400, 800 lub 1500 mg maksymalne stężenie meldonium w osoczu (C_{max}) i pole pod krzywą stężenie-czas (AUC) wzrastały proporcjonalnie do podanej dawki. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi 1-2 godziny. W przypadku wielokrotnego podawania stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane jest w ciągu 72-96 godzin po podaniu pierwszej dawki. Możliwa jest akumulacja meldonium w osoczu krwi. Pokarm hamuje wchłanianie meldonium bez wpływu na C_{max} i AUC.

Dystrybucja

Meldonium szybko rozprzestrzenia się z krwiobiegu do tkanek. Wiązanie z białkami osocza zwiększa się z czasem po podaniu. Meldonium i jego metabolity częściowo przenikają przez barierę łożyskową. Badania na zwierzętach wykazały, że meldonium przenika do mleka.

Metabolizm

Badania metaboliczne na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że meldonium jest metabolizowane głównie w wątrobie.

Eliminacja

Wydalenie nerkowe odgrywa ważną rolę w eliminacji meldonium i jego metabolitów. Okres półtrwania eliminacji ($t_{1/2}$) meldonium wynosi około 4 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest inny dla dawek wielokrotnych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym

U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, u których biodostępność jest zwiększona, dawka meldonium powinna być zmniejszona (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których biodostępność jest zwiększona, dawka meldonium powinna być zmniejszona (patrz punkt 4.2). Badania niekliniczne wskazują, że meldonium podawane doustnie szczurom w dawkach 20, 100 i 500 mg / kg jest nietoksyczne i nie ma wpływu na czynność nerek. Istnieje interakcja między meldonium lub jego metabolitami (takimi jak 3-hydroksymeldonium) a karnityną, co powoduje zwiększenie klirensu nerkowego karnityny. Skojarzenie meldonium, GBB i meldonium / GBB nie ma bezpośredniego wpływu na układ renina–angiotensyna–aldosteron.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których biodostępność jest zwiększona, dawka meldonium powinna być zmniejszona (patrz punkt 4.2). W badaniu toksyczności na szczurach obserwowano żółte zabarwienie wątroby i denaturację tłuszczów w przypadku meldonium w dawkach powyżej 100 mg / kg. W badaniach histopatologicznych na zwierzętach po dużych dawkach meldonium (400 mg / kg i 1600 mg / kg) zaobserwowano kumulację lipidów w komórkach wątroby. Nie obserwowano zmian w czynności wątroby u ludzi po dawkach 400-800 mg. Nie można wykluczyć potencjalnego nacieku tłuszczu w komórkach wątroby.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności meldonium u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat), dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Meldonium ma małą toksyczność. LD₅₀ po podaniu substancji czynnej doustnie myszom i szczurom jest większe niż 18 000 mg/kg.

Toksyczność przewlekła

Wielokrotne podawanie meldonium szczurom przez ponad sześć miesięcy nie miało negatywnego wpływu na masę ciała, skład krwi, parametry biochemiczne krwi i moczu. Meldonium w dawkach 20, 100 i 500 mg / kg doustnie nie wpływało na hematopoezę, czynność wątroby i nerek i nie powodowało zmian w strukturze narządów wewnętrznych.

Rakotwórczość, mutagenność

Lek nie ma właściwości mutagennych ani rakotwórczych.

Toksyczność reprodukcyjna

Specyficzne badania toksyczności wykazały brak działania teratogennego i embriotoksycznego meldonium. W badaniach reprodukcyjnych z udziałem dorosłych zwierząt doświadczalnych nie obserwowano wpływu podawania meldonium na liczbę ciałek żółtych, cykl rujowy, wskaźnik krycia i częstość zapłodnienia. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że dawka powodująca brak skutków toksykologicznych wynosi 400 mg / kg / dobę, a dawka, która nie ma negatywnego wpływu na funkcje rozrodcze, wynosi 1600 mg / kg. Jednak nie obserwowano toksycznego wpływu dla rozwoju płodu przy dawkach przekraczających 1600 mg / kg / dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Skrobia ziemniaczana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Wapnia stearynian

Skład kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PCTFE/PVC w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają: 10, 20, 30 lub 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
Tel. + 48 42 22-53-100
E-mail: aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 29331

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO