

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Solifenacina PharmSol 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Solifenacina PharmSol 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Solifenacina PharmSol 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido contiene 5 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 3,8 mg de solifenacina.
Solifenacina PharmSol 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido contiene 10 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 7,5 mg de solifenacina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 5 mg contiene 54,25 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 10 mg contiene 108,5 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.
Solifenacina PharmSol 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color amarillo claro con un diámetro de 5,8 mm
Solifenacina PharmSol 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color rosa pálido, con una ranura en una cara y lisos en la otra y con un diámetro de 7,9 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

Este medicamento está indicado en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada es de 5 mg de succinato de solifenacina una vez al día. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg de succinato de solifenacina una vez al día.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes. Por tanto, este medicamento no se debe utilizar en niños y adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min.). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min.) deben tratarse con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) deben ser tratados con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4

La dosis máxima de este medicamento deberá limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros inhibidores potentes del CYP3A4, por ejemplo ritonavir, nelfinavir, o itraconazol (ver sección 4.5).

Forma de administración

Este medicamento se debe tomar por vía oral y debe tragarse entero con líquidos. Puede tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos no se deben triturar.

4.3 Contraindicaciones

Solifenacina está contraindicada en

- pacientes con retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia grave o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías;
- pacientes hipersensibles al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- pacientes sometidos a hemodiálisis (ver sección 5.2);
- pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2);
- pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento deben ser valoradas otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se presenta una infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado.

Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con:

- obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical con riesgo de retención urinaria.
- trastornos obstructivos gastrointestinales.

- riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida.
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min; ver sección 4.2 y 5.2), y las dosis no deben superar 5 mg en estos pacientes.
- insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9; ver sección 4.2 y 5.2), y las dosis no deben superar 5 mg en estos pacientes.
- uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4, por ejemplo ketoconazol (ver 4.2 y 4.5).
- hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o que estén en tratamiento con fármacos (como bifosfonatos) que puedan causar o empeorar la esofagitis.
- neuropatía autonómica.

Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y de taquicardia ventricular helicoidal en pacientes con factores de riesgo, tales como síndrome de QT largo preexistente e hipotasemia.

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor por causa neurógena.

Se ha notificado angioedema con obstrucción de vías respiratorias en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. Si aparece angioedema, se debe interrumpir el tratamiento con succinato de solifenacina y se debe instaurar la terapia adecuada y/o las medidas adecuadas.

Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. En pacientes que presentan reacciones anafilácticas, se debe interrumpir el tratamiento con succinato de solifenacina y se debe instaurar la terapia adecuada y/o las medidas adecuadas.

El máximo efecto de este medicamento puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento..

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas

La medicación concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a efectos terapéuticos y efectos adversos más pronunciados. Debe dejarse un intervalo de aproximadamente una semana después de interrumpir el tratamiento con este medicamento antes de comenzar con otro tratamiento anticolinérgico. El efecto terapéutico de solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos.

La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida.

Interacciones farmacocinéticas

Estudios *in vitro* han demostrado que a concentraciones terapéuticas, solifenacina no inhibe las enzimas CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 derivadas de microsomas hepáticos humanos. Por tanto, es improbable que solifenacina altere el aclaramiento de los medicamentos metabolizados por dichas enzimas CYP.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de solifenacina

Solifenacina es metabolizada por el CYP3A4. La administración simultánea de ketoconazol (200 mg/día), un inhibidor potente del CYP3A4, duplicó el AUC de solifenacina mientras que la administración de ketoconazol a dosis de 400 mg/día triplicó el AUC de solifenacina. Por tanto, la dosis máxima de este medicamento deberá limitarse a 5 mg, cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, nelfinavir, e itraconazol) (ver sección 4.2). El tratamiento simultáneo de solifenacina y un inhibidor potente de CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada. No se han estudiado los efectos de la inducción enzimática sobre la farmacocinética de la solifenacina y sus metabolitos ni el efecto de los sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 sobre la exposición de solifenacina. Dado que la solifenacina es metabolizada por el CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con otros sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 (p.ej.,: verapamilo, diltiazem) e inductores del CYP3A4 (p.ej.,: rifampicina, fenitoina, carbamacepina).

Efecto de solifenacina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de este medicamento no mostró interacción farmacocinética de solifenacina con los anticonceptivos orales de combinación (etinilestradiol/levonorgestrel).

Warfarina

La administración de este medicamento no alteró la farmacocinética de *R*-warfarina ni de *S*-warfarina ni su efecto sobre el tiempo de protrombina.

Digoxina

La administración de este medicamento no mostró efectos sobre la farmacocinética de digoxina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre mujeres que se hayan quedado embarazadas durante el tratamiento con solifenacina. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos sobre la fertilidad, el desarrollo embrionario ó el parto (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, se debe actuar con precaución en la prescripción a mujeres embarazadas.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la excreción de solifenacina en la leche materna. En ratones, la solifenacina y/o sus metabolitos se excretaron en la leche y dieron lugar a un insuficiente desarrollo dependiente de la dosis en los ratones neonatos (ver sección 5.3). Por consiguiente, debe evitarse el uso de este medicamento durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que solifenacina, al igual que otros anticolinérgicos puede provocar visión borrosa, y de forma poco frecuente, somnolencia y fatiga (ver sección 4.8. Reacciones adversas), la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Debido al efecto farmacológico de solifenacina, este medicamento puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en general) de intensidad leve o moderada. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis.

La reacción adversa comunicada con mayor frecuencia con solifenacina fue sequedad de boca. Se produjo en un 11 % de los pacientes tratados con 5 mg una vez al día, en un 22 % de los pacientes tratados con 10 mg una vez al día y en un 4 % de los pacientes tratados con placebo. La intensidad de la sequedad de boca fue generalmente leve y sólo ocasionalmente dio lugar a la interrupción del tratamiento. En general, el cumplimiento terapéutico fue muy elevado (aproximadamente el 99 %) y aproximadamente un 90 % de los pacientes tratados con solifenacina completaron todo el periodo de estudio de 12 semanas de tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Infección del tracto urinario Cistitis			
Trastornos del sistema inmunológico						Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Apetito disminuido* Hiperpotasemia*
Trastornos psiquiátricos					Alucinaciones* Estado de confusión*	Delirio*
Trastornos del sistema nervioso			Somnolencia Disgeusia	Mareo* Dolor de cabeza*		
Trastornos oculares		Visión borrosa	Ojos secos			Glaucoma*
Trastornos cardíacos						Torsades de Pointes* Intervalo QT del electrocardiograma prolongado* Fibrilación auricular* Palpitaciones* Taquicardia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Sequedad nasal			Disfonía*

Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Estreñimiento Náuseas Dispepsia Dolor abdominal	Enfermedades de reflujo gastroesofágico Garganta seca	Obstrucción colónica Impactación fecal Vómitos*		Íleo* Molestia abdominal*
Trastornos hepatobiliares						Trastorno hepático* Prueba anormal de función hepática*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Piel seca	Prurito* Erupción cutánea*	Eritema multiforme* Urticaria* Angioedema*	Dermatitis exfoliativa*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						Pérdida de fuerza muscular*
Trastornos renales y urinarios			Dificultad de micción	Retención urinaria		Insuficiencia renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Cansancio Edema periférico			

***observados tras la autorización de comercialización**

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La sobredosis con succinato de solifenacina puede producir potencialmente efectos anticolinérgicos graves. La dosis más alta de succinato de solifenacina administrada accidentalmente a un único paciente fue de 280 mg durante un periodo de 5 horas, produciendo cambios en el estado mental que no requirieron hospitalización.

Tratamiento

En caso de sobredosis con succinato de solifenacina el paciente debe ser tratado con carbón activo. El lavado gástrico es útil si se realiza dentro de la hora siguiente, pero no debe inducirse el vómito.

Como ocurre con otros anticolinérgicos, los síntomas pueden tratarse de la siguiente manera:

- Efectos anticolinérgicos centrales graves como alucinaciones o excitación pronunciada: debe tratarse con fisostigmina o carbacol.
- Convulsiones o excitación pronunciada: debe tratarse con benzodiacepinas.

- Insuficiencia respiratoria: debe tratarse con respiración artificial.
- Taquicardia: debe tratarse con betabloqueantes.
- Retención urinaria: debe tratarse con sondaje.
- Midriasis: debe tratarse con un colirio de pilocarpina y/o colocando al paciente en una habitación oscura.

Al igual que con otros antimuscarínicos, en caso de sobredosis, se debe prestar atención específica a pacientes con riesgo conocido de prolongación del intervalo QT (es decir, hipocalemia, bradicardia y administración concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT) y enfermedades cardiacas relevantes preexistentes (como isquemia miocárdica, arritmia e insuficiencia cardiaca congestiva).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados urológicos, agentes para la frecuencia urinaria e incontinencia, código ATC: G04B D08.

Mecanismo de acción

Solifenacina es un antagonista competitivo específico del receptor colinérgico.

La vejiga urinaria está inervada por nervios colinérgicos parasimpáticos. La acetilcolina contrae el músculo liso detrusor mediante los receptores muscarínicos, de los cuales, el subtipo M₃ está implicado de forma predominante. Los estudios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* indican que la solifenacina es un inhibidor competitivo de los receptores muscarínicos subtipo M₃. Además, la solifenacina ha demostrado ser un antagonista específico de los receptores muscarínicos mostrando baja o ninguna afinidad por otros diversos receptores y por los canales iónicos analizados.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con succinato de solifenacina administrado en dosis de 5 mg y 10 mg al día se estudió en varios ensayos clínicos con enmascaramiento doble, aleatorizados y controlados, realizados en hombres y mujeres con vejiga hiperactiva. Como se muestra en la tabla siguiente, tanto las dosis de 5 mg como las de 10 mg de succinato de solifenacina produjeron mejorías estadísticamente significativas en los parámetros primarios y secundarios en comparación con placebo. Se observó eficacia a partir de la primera semana tras comenzar con el tratamiento, estabilizándose durante un periodo de 12 semanas. Un estudio abierto a largo plazo demostró que la eficacia se mantenía durante al menos 12 meses. Después de 12 semanas de tratamiento aproximadamente un 50 % de los pacientes que padecían incontinencia antes del tratamiento, dejaron de padecerla y, además, un 35 % de los pacientes alcanzó una frecuencia de micción de menos de 8 micciones por día. El tratamiento de los síntomas de vejiga hiperactiva además produce un efecto beneficioso sobre varias medidas de calidad de vida, como la percepción de salud general, impacto de la incontinencia, limitaciones de funciones, limitaciones físicas, limitaciones sociales, emociones, intensidad de los síntomas, medidas de gravedad y sueño/energía.

Resultados (datos agrupados) de cuatro estudios comparativos de fase III con una duración de tratamiento de 12 semanas

	Placebo	Succinato de solifenacina 5 mg 1 vez/ día	Succinato de solifenacina 10 mg 1 vez/ día	Tolterodina 2 mg 2 veces/día
Nº de micciones/24 h				
Media basal	11,9	12,1	11,9	12,1
Reducción media desde el inicio	1,4	2,3	2,7	1,9
% cambio desde el inicio	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1.158	250
Valor de <i>p</i> *		<0,001	<0,001	0,004
Nº de episodios de urgencia/24 h				
Media basal	6,3	5,9	6,2	5,4
Reducción media desde el inicio	2,0	2,9	3,4	2,1
% cambio desde el inicio	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1.124	548	1.151	250
Valor de <i>p</i> *		<0,001	<0,001	0,031
Nº de episodios de incontinencia/24 h				
Media basal	2,9	2,6	2,9	2,3
Reducción media desde el inicio	1,1	1,5	1,8	1,1
% cambio desde el inicio	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
Valor de <i>p</i> *		<0,001	<0,001	0,009
Nº de episodios de nocturia/24 h				
Media basal	1,8	2,0	1,8	1,9
Reducción media desde el inicio	0,4	0,6	0,6	0,5
% cambio desde el inicio	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
N	1.005	494	1.035	232
Valor de <i>p</i> *		0,025	<0,001	0,199
Volumen evacuado/micción				
Media basal	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Aumento medio desde el inicio	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% cambio desde el inicio	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1.135	552	1.156	250
Valor de <i>p</i> *		<0,001	<0,001	<0,001
Nº de compresas/24 h				
Media basal	3,0	2,8	2,7	2,7
Reducción media desde el inicio	0,8	1,3	1,3	1,0
% cambio desde el inicio	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
Valor de <i>p</i> *		<0,001	<0,001	0,010

Nota: En 4 de los estudios fundamentales, se usó succinato de solifenacina 10 mg y placebo. En 2 de los 4 estudios se empleó además succinato de solifenacina 5 mg y en uno de estos estudios incluyó tolterodina 2 mg dos veces/día. No todos los parámetros ni grupos de tratamiento se evaluaron en cada estudio individual. Por tanto, las cifras de pacientes que se indican pueden presentar desviaciones por parámetro y grupo de tratamiento.

* Valor de *p* para la comparación por parejas frente a placebo

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de tomar comprimidos de solifenacina, las concentraciones plasmáticas máximas de solifenacina ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzan después de 3 a 8 horas. El $t_{m\acute{a}x}$ es independiente de la dosis. La $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva (AUC) aumentan en proporción a la dosis entre 5 y 40 mg. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 90 %.

La ingesta de alimentos no afecta a la $C_{m\acute{a}x}$ ni al AUC de solifenacina.

Distribución

El volumen de distribución aparente de solifenacina tras la administración intravenosa es aproximadamente 600 litros. Solifenacina se une en gran medida (aproximadamente un 98 %) a proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida α_1 .

Biotransformación

Solifenacina es ampliamente metabolizada por el hígado, principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). No obstante, existen vías metabólicas alternativas que pueden contribuir al metabolismo de solifenacina. El aclaramiento sistémico de solifenacina es de alrededor de 9,5 l/h y la semivida terminal es de 45-68 horas. Después de la administración oral, se ha identificado en el plasma un metabolito farmacológicamente activo (4*R*-hidroxisolifenacina) y tres inactivos (*N*-glucurónido, *N*-óxido y 4*R*-hidroxi-*N*-óxido de solifenacina), además de la solifenacina.

Eliminación

Después de una administración única de 10 mg de solifenacina [marcada con C^{14}], aproximadamente el 70 % de la radiactividad se detectó en orina y un 23 % en heces durante 26 días. En orina, aproximadamente un 11 % de la radiactividad se recuperó como sustancia activa inalterada; alrededor de un 18 % como el metabolito *N*-óxido, un 9 % como el metabolito 4*R*-hidroxi-*N*-óxido y un 8 % como el metabolito 4*R*-hidroxi (metabolito activo).

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética es lineal en el intervalo de dosis terapéuticas.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se precisa ajuste de la dosificación en función de la edad del paciente. Los estudios en población de edad avanzada han demostrado que la exposición a solifenacina, expresada como el AUC, después de la administración de succinato de solifenacina (5 mg y 10 mg una vez al día) fue similar en sujetos ancianos sanos (edades entre 65 y 80 años) y en sujetos jóvenes sanos (edad inferior a 55 años). La velocidad media de la absorción expresada como $t_{m\acute{a}x}$ fue ligeramente más lenta en los pacientes de edad avanzada y la semivida terminal fue aproximadamente un 20 % más larga en los pacientes de edad avanzada. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. No se ha establecido la farmacocinética de solifenacina en niños ni adolescentes.

Sexo

La farmacocinética de solifenacina no está influida por el sexo.

Raza

La farmacocinética de solifenacina no está influida por la raza.

Insuficiencia renal

El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de solifenacina en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, no fue significativamente diferente de la observada en voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min.) la exposición a solifenacina fue significativamente mayor que en los controles con incrementos de aproximadamente un 30 % en la $C_{m\acute{a}x}$, de más del 100 % en el AUC y de más del 60 % en el $t_{1/2}$. Se observó una relación estadísticamente significativa entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de solifenacina.

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) la $C_{m\acute{a}x}$ no se vio afectada, el AUC aumentó un 60 % y el $t_{1/2}$ se duplicó. No se ha estudiado la farmacocinética de solifenacina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, fertilidad, desarrollo embrionofetal, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios de desarrollo prenatal y posnatal en ratones, el tratamiento con solifenacina de la madre durante la lactancia causó un índice de supervivencia posparto inferior y dependiente de la dosis, disminución del peso de las crías y desarrollo físico más lento a niveles clínicamente relevantes. Se observó un aumento de la mortalidad dependiente de la dosis en ratones jóvenes, sin signos clínicos anteriores, que comenzaron a tratarse el día 10 o el día 21 de vida, con dosis que suponen un efecto farmacológico. La mortalidad en los dos grupos de ratones jóvenes fue más elevada que en los ratones adultos. La exposición plasmática en los ratones jóvenes que comenzaron a tratarse el día 10 de vida fue superior a la de los ratones adultos; la exposición sistémica desde el día 21 de vida en adelante fue comparable a la de los ratones adultos. Se desconocen las implicaciones clínicas del aumento de la mortalidad en ratones jóvenes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Almidón (de maíz), (parcialmente) pregelatinizado

Estearato de magnesio

Cubierta

5 mg:

Hipromelosa 2910 (5 mPa*s)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 8000

Talco

Óxido de hierro amarillo (E172)

10 mg:

Hipromelosa 2910 (5 mPa*s)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 8000

Talco

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PE/PVDC/Aluminio o en blísteres Aluminio/Aluminio.

Envase de 30 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PharmSol Europe Limited,

The Victoria Centre Unit 2, Lower Ground Floor, Valletta Road, Mosta MST 9012, Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es