# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трузор 5 mg филмирани таблетки

Truzor 5 mg film-coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Трузор от 5 mg съдържа 5 mg солифенацинов сукцинат (solifenacin succinate), съответстващ на 3,8 mg солифенацин.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 49,04 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгла, светложълта таблетка, с вдлъбнато релефно обозначение 05 от едната страна.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Симптоматично лечение на инконтиненция на урина при позиви за уриниране и/или увеличена честота на уриниране и позиви за уриниране, срещащи се при пациенти със синдром на свръхактивен пикочен мехур.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Възрастни, включително старческа възраст*

Препоръчителната доза е 5 mg солифенацин сукцинат веднъж дневно. При необходимост дозата може да се увеличи до 10 mg солифенацин сукцинат веднъж дневно.

**Специални популации**

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефективността при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Поради това Трузор не трябва да се прилага при деца.

*Пациенти с бъбречна недостатъчност*

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 30 ml/min). Пациенти с тежка бъбречна

недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) трябва да се лекуват с повишено внимание и дозата не трябва да надвишава 5 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

*Пациенти с чернодробна недостатъчност*

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност, Пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (сбор от точки по *Child-Pugh* от 7 до 9) трябва да се лекуват с повишено внимание и дозата не трябва да надвишава 5 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

*Мощни инхибитори на иитохром Р450 ЗА4*

Максималната доза на Трузор трябва да бъде ограничена до 5 mg, когато пациентите се лекуват едновременно с кетоконазол или терапевтични дози на други мощни инхибитори на CYP3А4, напр. ритонавир, нелфинавир, итраконазол (вж. точка 4.5).

### Начин на приложение

Трузор се приема перорално без да се дъвчат или разчупват и таблетките се гълтат цели с течности. Може да се приема със или без храна.

## 4.3. Противопоказания

Солифенацин е противопоказан при пациенти:

* със задръжка на урина, с тежки стомашно-чревни заболявалия (включително токсичен мегаколон), миастения гравис или тесноъгълна глаукома, както и при пациенти с риск за тези заболявания;
* със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1:
* подложени на хемодиализа (вж. точка 5.2).
* с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 5.2).
* с тежка бъбречна или умерена чернодробна недостатъчност, които в момента се лекуват с мощен инхибитор на CYP3A4, напр. кетоконазол (вж. точка 4.5).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечение със Трузор трябва да се установи дали честото уриниране не се дължи на други причини (сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване). При наличие на инфекция на пикочните пътища трябва да се започне подходящо антибактериално лечение.

Трузор трябва да се прилага е повишено внимание при пациенти с:

* клинично значима обструкция на изпразването на пикочния мехур с риск за задръжка на урина;
* стомашно-чревни обструктивни нарушения;
* риск от намален стомашно-чревен мотилитет;
* тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min; вж. точки 4.2 и 5.2), като дозите за тези пациенти не трябва да надвишават 5 mg
* умерена чернодробна недостатъчност (сбор от точки по *Child-Pugh* от 7 до 9; вж. точки

4.2 и 5.2), като дозите за тези пациенти не трябва да надвишават 5 mg

* едновременна употреба на мощен инхибитор на CYP3A4, напр. кетоконазол (вж. точки

4.2 и 4.5)

* хиатусна херния/гастроезофагеален рефлукс и/или такива, които към момента приемат лекарствени продукти (например бифосфонати), които могат да предизвикат или обострят езофагит
* вегетативна невропатия.

При някои пациенти, приемащи солифенацин са били докладвани случаи на ангиоедем с обструкция на въздухоносните пътища. Ако се прояви ангиоедем, приемът на солифенацин трябва да бъде преустановен и да се предприемат подходящо лечение и/или мерки.

Безопасността и ефективността при пациенти с неврогенна причина за свръхактивност на

детрузора все още не са установени.

При пациенти с рискови фактори като предварително съществуващ удължен QT-интервал и хипокалиемия са били наблюдавани удължаване на QT-интервала и *Torsade de Pointes.*

При някои пациенти лекувани със солифенацин са наблюдавани и анафилактични реакции. При пациентите, които развият анафилактична реакция, приемът на солифенацин трябва да бъде преустановен и да се предприемат подходящо лечение и/или мерки.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, обща лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Максималният ефект на Трузор може да се установи най-рано след 4 седмици.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакологични взаимодействия

Едновременното приложение с други лекарствени продукти с антихолинергични свойства може да засили терапевтичните ефекти и нежеланите реакции. Трябва да се предвиди интервал от около 1 седмица след спиране на лечението с Трузор, преди да се започне друго антихолинергично лечение. Терапевтичният ефект на солифенацин може да се понижи при едновременно прилагане на агонисти на холинергичните рецептори.

Солифенацин може да намали ефекта на лекарствените продукти, които стимулират мотилитета на стомашно-чревния тракт, например метоклопрамид и цизаприд.

Фармакокинетични взаимодействия

*In vitro* проучвания показват, че солифенацин в терапевтични концентрации не инхибира CYP1A1/2, 2С9,2С19, 2D6 или 3А4, получени от човешки чернодробни микрозоми. Поради това не се очаква солифенацин да променя клирънса на лекарствата, метаболизирани от тези CYP ензими.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на солифенацин

Солифенацин се метаболизира от CYP3A4. Едновременното прилагане на кетоконазол (200 mg дневно), който е мощен инхибитор на СУР3А4, предизвиква двукратно увеличение на AUC на солифенацин, а кетоконазол в дневна доза 400 mg предизвиква трикратно увеличение на AUC на солифенацин. Поради това максималната доза на Трузор трябва да бъде ограничена до 5 mg, когато се прилага едновременно с кетоконазол или терапевтични дози на други мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. ритонавир, нелфинавир, итраконазол) (вж. точка 4.2).

Едновременното лечение със солифенацин и мощен инхибитор на СYР3А4 е противопоказано при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или умерена чернодробна недостатъчност.

Ефектите на ензимната индукция върху фармакокинетиката на солифенацин и неговите метаболити не е изследвана, какго и ефектът на субстратите на СYР3А4 с по-висок афинитет върху експозицията на солифенацин. Тъй като солифенацин се метаболизира от СYР3А4, възможни са фармакокинетични взаимодействия с други субстрати на СYРЗА4 с по-висок афинитет (напр. верапамил, дилтиазем) и индуктори на СYР3А4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин).

Ефект на солифенацин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти *Перорални контрацептиви*

След прием на Трузор не се наблюдава фармакокинетично взаимодействие на солифенацин с комбинираните перорални контрацептиви (етинилестрадиол/левоноргестрел).

*Варфарин*

Приемът на Трузор не променя фармакокинетиката на R-варфарин или S-варфарин, както и техния ефект върху протромбиновото време.

*Дигоксин*

След прием на Трузор не се наблюдава ефект върху фармакокинетиката на дигоксин.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Няма клинични данни за жени, които са забременели докато са били лекувани със солифенацин. Проучванията при животни не демонстрират увреждащи ефекти спрямо фертилитета, ембрионалното/феталното развитие или раждането (виж точка 5.3). Потенциалния риск за човека не е известен. Трузор не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

### Кърмене

Няма данни за отделяне на солифенацин в кърмата. При мишки солифенацин и/или неговите метаболити са били екскретирани в млякото и са предизвикали дозозависимо изоставане в растежа при новородени мишки (виж точка 5.3). Затова употребата на Трузор не трябва да се използва по време на кърмене.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трузор има слабо до умерено въздействие върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като солифенацин подобно на другите антихолинергични средства може да предизвика замъгляване на зрението и по-рядко сънливост и умора (вж. точка 4.8 Нежелани реакции), ефектите върху способността за шофиране и работа с машини могат да бъдат отрицателни.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Поради фармакологичния ефект на солифенацин, Трузор може да предизвика антихолинергични нежелани лекарствени реакции, които (като цяло) са леки или умерени по тежест. Честотата на антихолинергичните нежелани реакции е свързана с дозата. Най-често съобщаваната нежелана реакция при прилагане на солифенацин е сухота в устата. Тя се появява при 11% от пациентите, лекувани с дневна доза 5 mg, при 22% от лекуваните с дневна доза 10 mg и при 4% от пациентите, лекувани с плацебо. Като цяло сухотата в устата е лека и само в редки случаи е наложила прекратяване на лечението. Като цяло лекарственият продукт се приема много добре (приблизително 99%), а приблизително 90% от пациентите, лекувани със солифенацин, провеждат пълния период на 12-седмично лечение по време на проучването.

Схематично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Честота** | **Много чести**  **≥1/10** | **Чести**  **≥1/100 до <1/10** | **Нечести**  **≥**  **1/1 000 до <1/100** | **Редки**  **≥1/10 000 до <1/1 000** | **Много редки <1/10 000** | **с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)** |
| **Система- органни класове по MedDRA** |
| **Инфекции и инфестации** |  |  | Инфекция на пикочните пътища  Цистит |  |  |  |
| **Нарушения**  **на имунната система** |  |  |  |  |  | Анафилак-  тични реакции\* |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** |  |  |  |  |  | Намален апетит\*, Хиперка- лиемия\*, |
| **Психични нарушения** |  |  |  |  | Халюцина­ции\*  Състояние на обърканост\* | Делир\* |
| **Нарушения на нервната система** |  |  | Сомнолентност  Дисгеузия | Замая­ност,\* Главобо­лие\* |  |  |
| **Нарушения на очите** |  | Замъг­лено зрение | Сухота в очите |  |  | Глаукома\* |
| **Сърдечни нарушения** |  |  |  |  |  | *Torsades de Pointes\** Удължава не на QT интервала\* Предсърд- но мъждене\*, Палпита- ции\*, Тахикар- дия\* |
| **Респираторни ,гръдни и мед настинали и нарушения** |  |  | Сухота в носа |  |  | Дисфо- ния\* |
| **Стомашно- чревни нарушения** | Сухота в устата | Запек Гадене  Дис­пепсия Болка в корема | Заболявания гастроезофагеа- лен рефлукс Сухота в гърлото | Запушване на дебелото черво Фекално задръства­не, Повръща­не\* |  | Илеус\* Коремен диском- форт |
| **Хепато- билиарни нарушения** |  |  |  |  |  | Черно­дробни наруше­ния\* Абнормни показатели на черно- дробната функция\* |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** |  |  | Сухота на кожата | Сърбеж\*  Обрив | Еритема  мултиформе  Уртикардия  Антиседема | Ексфолиа-  тивен  дерматит |
| **Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан** |  |  |  |  |  | Мускулна слабост\* |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** |  |  | Трудно уриниране | Задръжка на урина |  | Бъбречно наруше­ние\* |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** |  |  | Умора  Периферен оток |  |  |  |

\* наблюдавани след пускане на пазара

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

### Симптоми

Предозирането на солифенацин сукцинат потенциално може да доведе до тежки антихолинергични реакции. Най-високата доза солифенацин сукцинат, приложена случайно на пациент, е 280 mg за период от 5 часа; тази доза води до промени в психичното състояние, неизискващи хоспитализация.

### Третиране

В случай на предозиране на солифенацин сукцинат на пациента трябва да се даде активен въглен. Стомашната промивка е целесъобразна, ако се направи до 1 час, но не трябва да се предизвиква повръщане.

Както и при другите антихолинергични средства, симптомите може да се лекуват по следния начин:

* Тежки централни антихолинергични ефекти, като халюцинации или силна възбуда: прилагане на физостигмин или карбахол.
* Конвулсии или силна възбуда: бензодиазепини.
* Дихателна недостатъчност: изкуствено дишане.
* Тахикардия: бета-блокери.
* Задръжка на урина: катетеризация.
* Мидриаза: пилокарпин капки за очи и/или поставяне на пациента в тъмна стая,

Както и при другите антимускаринови средства, в случай на предозиране трябва да се обърне специално внимание на пациенти с риск от удължаване на QT интервала (т.е. хипокалиемия, брадикардия и едновременно прилагане на лекарствени продукти, за които е известно, чеудължават QT-интервала) и значими предишни сърдечни заболявания (т.е.исхемия на миокарда, аритмия, конгестивна сърдечна недостатъчност).

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, Лекарства при често уриниране и инконтиненция, АТС код: G04B D08.

*Механизъм на действие*

Солифенацин е компетитивен, специфичен антагонист на холинергичните рецептори.

Пикочният мехур се инервира от парасимпатикови холинергични нерви. Ацетилхолинът предизвиква свиване на гладкия мускул на детрузора чрез мускариновите рецептори, предимно от М3 подтип. *In vitro* и *in vivo* фармакологични проучвания показват, че солифенацин е компетитивен инхибитор на мускариновите рецептори от Мз подтип. Освен това той е специфичен антагонист на мускариновите рецептори, като показва малък или никакъв афинитет към други изследвани рецептори и йонни канали.

*Фармакодинамични ефекти*

Лечението със солифенацин в дози 5 mg и 10 mg дневно е проучено в няколко двойно-слепи, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания при мъже и жени със свръхактивен пикочен мехур.

Както е показано в таблицата по-долу, и двете дози от 5 mg и 10 mg солифенацин предизвикват статистически значими подобрения в първичните и вторичните крайни точки в сравнение с плацебо. Резултати за ефикасност се отчитат до една седмица от началото на лечението и се стабилизират за период от 12 седмици. Дългосрочно открито проучване показва, че ефикасността се поддържа в продължение на най-малко 12 месеца. След 12-седмично лечение приблизително 50% от пациентите, страдащи от инконтиненция преди лечението, нямат вече епизоди на инконтиненция, като освен това 35% от пациентите постигат честота на уриниране по-малко от 8 пъти дневно. Лечението на симптомите на свръхактивен пикочен мехур се отразява благоприятно върху няколко показателя за качеството на живот, например цялостно усещане за здраве, влияние върху инконтиненцията, ролеви ограничения, физически ограничения, социални ограничения, емоции, тежест на симптомите, показатели за тежестта и сън/енергия.

*Резултати (сборни данни) от четири контролирани Фаза 3 проучвания с продължителност на лечението 12 седмици*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Плацебо** | **Солифенацин 5 mg веднъж дневно** | **Солифенацин 10 mg веднъж дневно** | **Толтеродин 2 mg два пъти дневно** |
| **Брой случаи на уриниране/24 h** | | | | |
| Средна изходна стойност Средно намаление спрямо изходната стойност % промяна спрямо изходната стойност  п  р-стойност\* | 11,9  1,4  (12%)  1138 | 12,1  2,3  (19%)  552 <0,001 | 11,9  2,7  (23%)  1158  <0,001 | 12,1  1,9  (16%)  250 0,004 |
| **Брой епизоди на позиви за урнниране/24 h** | | | | |
| Средна изходна стойност Средно намаление спрямо изходната стойност % промяна спрямо изходната  стойност | 6,3  2,0  (32%) | 5,9  2,9  (49%) | 6,2  3,4  (55%) | *5,4*  *2,1*  *(39%)* |
| n | *1124* | 548 | 1151 | 250 |
| р-стойност\* |  | <0,001 | <0,001 | 0,031 |
|  | | | | |
| Средна изходна стойност | 2,9 | 2,6 | 2,9 | 2,3 |
| Средно намаление спрямо изходната стойност | 1,1 | 1,5 | 1,8 | 1,1 |
| % промяна спрямо изходната стойност | (38%) | (58%) | (62%) | (48%) |
| n | 781 | 314 | 778 | 157 |
| р-стойност\* |  | <0,001 | <0,001 | 0,009 |
|  | | | | |
| Средна изходна стойност | 1,8 | 2,0 | 1,8 | 1,9 |
| Средно намаление спрямо изходната стойност | 0,4 | 0,6 | 0,6 | 0,5 |
| % промяна спрямо изходната стойност | (22%) | (30%) | (33%) | (26%) |
| n | 1005 | 494 | 1035 | 232 |
| р-стойност\* |  | 0,025 | <0,001 | 0,199 |
|  | | | | |
| Средна изходна стойност | 166 ml | 146 ml | 163 ml | 147 ml |
| Средно увеличение спрямо | 9 ml | 32 ml | 43 ml | 24 ml |
| изходната стойност  % промяна спрямо изходната  стойност | (5%) | (21%) | (26%) | (16%) |
| **n** | 1135 | 552 | 1156 | 250 |
| р-стойност\* |  | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
|  | | | | |
| Средна изходна стойност | 3,0 | 2,8 | 2,7 | 2,7 |
| Средно намаление спрямо изходната стойност | 0,8 | 1,3 | 1,3 | 1,0 |
| % промяна спрямо изходната стойност | (27%) | (46%) | (48%) | (37%) |
| n | 238 | 236 | 242 | 250 |
| р-стойност\* |  | <0,001 | <0,001 | 0,010 |

Забележка: В 4 от основните проучвания са прилагани солифенацин 10 mg филмирани таблетки и плацебо. В 2 от 4-те проучвания е прилаган солифенацин 5 mg филмирани таблетки, а в едно от проучванията е включен толтеродин 2 mg два пъти дневно.

Не всички показатели и групи за лечение са оценявани във всяко отделно проучване. Поради това посоченият брой пациенти може да се различава по отношение на показателите и групите за лечение.

\* Р-стойността е за сравнението по двойки с плацебо.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След прием на солифенацин таблетки максимални плазмени концентрации на

(Сщах) се достигат след 3 до 8 часа. Стойността на tmax не зависи от дозата. Сmax и площта под кривата (AUC) нарастват пропорционално на дозата между 5 mg и 40 mg. Абсолютната бионаличност е приблизително 90%. Приемът на храна не променя Cmax u AUC на солифенацин.

Разпределение

Привидният обем на разпределение на солифенацин след интравенозно приложение е около 600 1. Солифенацин е до голяма степен (приблизително 98%) свързан с плазмените протеини, предимно алфа-1-кисел гликопротеин.

Биотрансформация

Солифенацин се метаболизира основно в черния дроб, предимно от цитохром Р450 ЗА4 (СУРЗА4). Съществуват обаче и алтернативни метаболитни пътища, които могат да допринасят за метаболизма на солифенацин. Системният клирънс на солифенацин е около 9,5 1/h, а времето на полуживот е 45-68 часа. След перорален прием в плазмата освен солифенацин са идентифицирани един фармакологично активен (4R-хидроксисолифенацин) и 3 неактивни метаболита (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-хидрокси-N-оксид на солифенацин).

Елиминиране

След единично прилагане на 10 mg [14С-белязан] -солифенацин около 70% от радиоактивността се наблюдава в урината, а 23% във фекалиите в продължение на 26 дни. В урината приблизително 11% от радиоактивността се открива като непроменено активно вещество, около 18% под формата на метаболита N-оксид, 9% под формата на метаболита 4R-хидрокси- N-оксид и 8% под формата на 4R-хидроксиметаболит (активен метаболит).

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката е линейна в терапевтичния диапазон на дозата.

Характеристики при пациенти

*Възраст*

Не се налага адаптиране на дозата в зависимост от възрастта на пациента. Проучвания при пациенти в старческа възраст показват, че експозицията на солифенацин, изразена чрез AUC, след прилагане на солифенацин сукцинат (5 mg и 10 mg веднъж дневно) е подобна на тази при здрави индивиди в старческа възраст (65-80 години) и здрави млади индивиди (под 55 години). Средната скорост на абсорбция, изразена като tmax, е малко по-бавна при пациентите в старческа възраст, а времето на полуживот е приблизително 20% повече при пациенти в старческа възраст. Тези малки разлики не се смятат за клинично значими.

Фармакокинетиката на солифенацин при деца и юноши не е установена.

*Пол*

Фармакокинетиката на солифенацин не се повлиява от пола.

*Раса*

Фармакокинетиката на солифенацин не се повлиява от расата.

*Бъбречна недостатъчност*

AUC и Сmах на солифенацин при пациенти с лека и умерена бъбречна недостатъчност не се различават значимо от установените при здрави доброволци. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min) експозицията на солифенацин е значимо по-голяма в сравнение с контролите, с нарастване на Сmах с около 30%, на AUC с повече от 100% и на t1/2 с повече от 60%. Наблюдавана е статистически значима връзка между креатининовия клирънс и клирънса на солифенацин. Фармакокинетиката при пацинти на хемодиализа не е проучена.

*Чернодробна недостатъчност*

При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (сбор от точки по *Child-Pugh* от 7 до 9) Сmах не се променя, AUC се увеличава с 60%, a t1/2 се удвоява. Фармакокинетиката на солифенацин при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не е проучена.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, фертилитет, ембрионалното/феталното развитие, генотоксичност и карциногенен потенциал. В проучването на пре- и постнаталното развитие при мишки прилагането на солифенацин при майките в периода на лактация предизвиква дозозависима по-малка преживяемост след раждане, намалено тегло на малките и клинично значими нива на по-бавно физическо развитие.

Наблюдавано е свързано с дозата увеличение в смъртността, без предхождащи клинични признаци при млади мишки лекувани от ден 10 или от ден 21 след раждането, с дози, с които се постига фармакологичен ефект. И двете групи са имали по-висока смъртност, в сравнение с възрастни мишки. При млади мишки, лекувани от постнатален ден 10, плазмената експозияция е била по-висока, отколкото при възрастни мишки, след 21-вия ден от раждането, системната експозиция е сравнима с тази на възрастни мишки. Клиничното приложение на повишената смъртност при млади мишки не са известни.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d

Verovskova 57, 1000 Ljubljana

Словения

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Peг. :№ 20160371

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11.11.2016

Дата на последно подновяване:

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2020