

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tiaprizal 100 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tiaprida base 100,00 mg
(equivalente a 111,10 mg de tiaprida hidrocloreuro)

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos de color blanco, redondos, ranurados en una cara y grabado “TIAPRIZAL” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Trastornos del comportamiento en adultos (pacientes dementes o en desintoxicación etílica).
- Tratamiento en pacientes que no respondan al tratamiento de primera línea en los casos graves de Corea de Huntington.

4.2. Posología y forma de administración

Trastornos del comportamiento en pacientes dementes:

Dosis inicial de 50 mg, administradas 2 veces al día, incrementando progresivamente la dosis en 2 a 3 días, hasta alcanzar una dosis de 100 mg, 3 veces al día. La dosis media es de 300 mg al día y la dosis máxima recomendada es de 400 mg al día.

Trastornos del comportamiento en desintoxicación etílica:

La dosis recomendada es de 300 a 400 mg al día, durante 1 a 2 meses.

Tratamiento en pacientes que no respondan al tratamiento de primera línea en los casos graves de Corea de Huntington:

Dosis inicial: Hasta 1200 mg al día repartidos al menos en tres tomas, con reducción progresiva a la dosis de mantenimiento habitual de acuerdo con la respuesta individual.

Niños: La dosis habitual es de 100 a 150 mg/día, con un máximo de 300 mg/día.

Insuficiencia renal: La dosis debe reducirse de la siguiente manera:

- * Al 75% de la dosis habitual en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min.
- * Al 50% de la dosis habitual en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min.
- * Al 25% de la dosis habitual en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min.

Insuficiencia hepática: No es necesario reducir la dosis en este grupo de pacientes (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

- * Hipersensibilidad al principio activo tiaprida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- * Tumores concomitantes dependientes de prolactina, por ejemplo, prolactinomas hipofisarios y cáncer de mama.
- * Feocromocitoma.
- * Asociación con levodopa u otros medicamentos dopaminérgicos (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que con otros neurolépticos, puede aparecer síndrome neuroléptico maligno, complicación potencialmente mortal, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular y disfunción autónoma (ver sección 4.8). Se han observado casos con características atípicas tales como falta de rigidez muscular o hipertonia y fiebre más baja.

En caso de hipertermia de origen desconocido, se debe interrumpir el tratamiento con tiaprida.

Los neurolépticos pueden disminuir el umbral epileptogénico (ver sección 4.8). En consecuencia, durante el tratamiento con tiaprida los pacientes con antecedentes de epilepsia deberán monitorizarse estrechamente.

En caso de insuficiencia renal, se debe reducir la dosis por un posible riesgo de coma debido a una sobredosis (ver sección 4.2 y 4.9).

Excepto en circunstancias especiales, tiaprida no se debe administrar a pacientes con la enfermedad de Parkinson.

Debido a que tiaprida puede tener un riesgo de disminución del nivel de consciencia y coma en los pacientes de edad avanzada, se debe tener precaución.

* Prolongación del intervalo QT

Tiaprida puede inducir una prolongación del intervalo QT. Este efecto es conocido por potenciar el riesgo de arritmias ventriculares graves tales como torsades de pointes (ver sección 4.8). Antes de cualquier administración, y si fuese posible de acuerdo con la situación clínica del paciente, se recomienda monitorizar los factores que puedan favorecer la aparición de este trastorno del ritmo, tales como por ejemplo:

- Bradicardia <55 lpm,
- Desequilibrio electrolítico en particular la hipocalemia,
- Prolongación congénita del intervalo QT,
- Tratamiento concomitante con cualquier medicamento capaz de producir bradicardia pronunciada (<55 lpm), desequilibrio electrolítico, disminución de la conducción intracardiaca o prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5).

Se debe prescribir tiaprida con precaución en pacientes que presenten factores de riesgo que puedan predisponer a la prolongación del intervalo QT.

* Accidente cerebrovascular

En ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo realizados en pacientes de edad avanzada con demencia y tratados con algunos antipsicóticos atípicos, se ha observado un incremento del riesgo de eventos cerebrovasculares 3 veces superior. No se conoce el mecanismo de este incremento. No se

puede excluir el aumento del riesgo con otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Tiaprida debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

* Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos, presentan un mayor riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete ensayos controlados por placebo (con una duración modal de 10 semanas), con una gran parte de los pacientes tomando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamento era aproximadamente del 4,5 %, en comparación con una tasa aproximadamente del 2,6 % en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte en los ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos fueran variadas, la mayor parte de las muertes parece que fueron de naturaleza o bien cardiovasculares (p.ej., la insuficiencia cardiaca, la muerte súbita) o infecciosas (p.ej., la neumonía). Estudios observacionales sugieren que, de la misma manera que con el tratamiento con medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad.

No está claro hasta qué punto, los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden atribuirse al medicamento antipsicótico o a algunas de las características de los pacientes.

* Tromboembolismo venoso

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV), algunas veces mortales, con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los factores posibles de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con tiaprida y se deben tomar medidas de prevención.

* Niños

Tiaprida no ha sido investigada exhaustivamente en niños. Por tanto, la prescripción de tiaprida a este grupo de edad deberá realizarse con especial precaución (ver sección 4.2).

* Cáncer de mama

Tiaprida puede aumentar los niveles de prolactina. Por lo tanto, se debe tener precaución y los pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de cáncer de mama, se deben monitorizar estrechamente durante el tratamiento con tiaprida.

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con el uso de antipsicóticos, incluido Tiaprizal. Infecciones o fiebre de origen desconocido, pueden ser evidencia de discrasia sanguínea (ver sección 4.8) y requiere inmediata investigación hematológica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones contraindicadas:

Agonistas dopaminérgicos, excluyendo pacientes con la enfermedad de Parkinson (cabergolina, quinagolida), debido al antagonismo recíproco entre agonistas dopaminérgicos y neurolépticos.

Asociaciones no recomendadas:

- **Alcohol**

El alcohol puede aumentar el efecto sedante de los neurolépticos.

La alteración de la vigilia puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y el uso de máquinas. Durante el tratamiento con tiaprida debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas y la administración de fármacos que contengan alcohol.

- **Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes**

- Antiarrítmicos Clase Ia como quinidina, disopiramida, hidroquinidina.
- Antiarrítmicos Clase III como amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida.
- Algunos neurolépticos tales como pimozida, sultoprida, pipotiazina, sertindol, veraliprida, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, haloperidol, droperidol, flufenazina, pipamperona, flupentixol, zuclopentixol.
- Algunos medicamentos antiparasitarios: halofantrina, pentamidina, lumefrantina.
- Otros medicamentos: eritromicina IV, vincamina IV, espiramicina IV, moxifloxacino, bepridil, cisaprida, difemanilo, mizolastina.

Aumento del riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento que puede inducir torsades de pointes, excepto en el caso de los agentes antiinfecciosos. Si no se puede evitar la terapia combinada, se debe controlar el intervalo QT antes de empezar el tratamiento y monitorizar el ECG.

- **Levodopa**

Antagonismo recíproco entre los efectos de levodopa y neurolépticos.

Usar las dosis mínimas efectivas de ambos medicamentos en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

- **Agonistas dopaminérgicos excepto levodopa** (amantadina, apomorfina, bromocriptina, entacapona, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, ropinirol, selegilina) en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

Antagonismo recíproco de los efectos de los agonistas dopaminérgicos y neurolépticos.

Los agonistas dopaminérgicos pueden inducir o acentuar trastornos psicóticos.

Cuando no se puede evitar la terapia con neurolépticos en pacientes con la enfermedad de Parkinson en tratamiento con agonistas dopaminérgicos, estos agentes deben disminuirse gradualmente y discontinuarse (la retirada repentina de los agonistas dopaminérgicos puede inducir el síndrome neuroléptico maligno).

- **Metadona**

Aumento del riesgo de arritmia ventricular, en particular torsades de pointes.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

- **Medicamentos inductores de bradicardia** (en particular antiarrítmicos clase Ia, beta-bloqueantes, algunos antiarrítmicos clase II, algunos antagonistas del calcio, glicósidos cardiacos, pilocarpina, inhibidores de la colinesterasa).

Aumento del riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Monitorización clínica y electrocardiográfica.

- **Beta-bloqueantes en insuficiencia cardiaca** (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol)

Aumento del riesgo de arritmia ventricular, en particular torsades de pointes. Es necesaria la monitorización clínica y electrocardiográfica.

- **Agentes que disminuyen los niveles de potasio** (diuréticos que disminuyen el potasio, laxantes estimulantes, anfotericina B intravenosa, glucocorticoides, cosintropina)

Aumento del riesgo de arritmia ventricular, en particular torsades de pointes.

Corregir cualquier hipocalcemia antes de empezar el tratamiento con amisulprida y asegurar la monitorización clínica, electrolítica y electrocardiográfica.

Asociaciones que deben tenerse en cuenta:

- **Antihipertensivos** (todos)
Efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).
- **Otros depresores del sistema nervioso central**
Narcóticos (analgésicos, antitusígenos, terapia de sustitución de opiáceos); barbitúricos; benzodiazepinas; otros ansiolíticos no benzodiazepínicos; hipnóticos; neurolépticos; antidepressivos sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina); antihistamínicos H1 sedantes; antihipertensivos de acción central; otros medicamentos: baclofeno, talidomida, pizotifeno.
Aumento de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer que la conducción de vehículos y el uso de máquinas sean peligrosos.
- **Beta-bloqueantes** (excepto esmolol, sotalol y beta-bloqueantes utilizados en insuficiencia cardiaca)
Efecto vasodilatador y riesgo de hipotensión, en particular hipotensión postural (efecto aditivo).
- **Derivados de nitrato y compuestos relacionados**

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En humanos, se dispone de datos clínicos muy limitados con respecto a mujeres embarazadas. Tiaprida atraviesa la placenta. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No se recomienda el uso de tiaprida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos efectivos.

Los neurolépticos inyectables utilizados en situación de emergencia pueden producir hipotensión materna.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos, incluido tiaprida, durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de sufrir reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o síndrome de retirada que pueden variar en gravedad y duración después del parto (ver sección 4.8). Se han notificado agitación, hipertensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastornos alimentarios. Consecuentemente los recién nacidos deben monitorizarse cuidadosamente.

Tiaprida utilizada en la última fase del embarazo, puede inducir teóricamente, y en particular a altas dosis:

- manifestaciones atropínicas que pueden aumentar con el uso concomitante de correctores antiparkinsonianos: taquicardia, hiperexcitabilidad, distensión abdominal, retardo meconial.
- sedación.

Fertilidad

En animales, se observó una disminución en la fertilidad vinculada a los efectos farmacológicos del medicamento (efecto debido a la prolactina) (ver sección 5.3). En humanos puede perjudicar a la fertilidad de manera similar.

En humanos, debido a la interacción con los receptores de la dopamina, tiaprida puede producir hiperprolactinemia que puede estar asociada con amenorrea, anovulación y alteración de la fertilidad (ver sección 4.8).

Lactancia

Los estudios en animales han mostrado la excreción de tiaprida en la leche materna.

Se desconoce si tiaprida se excreta en la leche materna en humanos. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con Tiaprida teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el bebé y el beneficio del tratamiento para la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tiaprida actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento. Incluso cuando se use como está recomendado, tiaprida puede influir en su capacidad de conducir vehículos o manejar maquinaria, ya que puede producir sedación (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Se han agrupado las reacciones adversas según su frecuencia de acuerdo con la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (ver sección 4.4).

Trastornos endocrinos

Frecuentes: Hiperprolactinemia que puede provocar amenorrea, orgasmo anormal, crecimiento y dolor del pecho, galactorrea, ginecomastia, disfunción eréctil y es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Hiponatremia, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Somnolencia/adormecimiento, insomnio, agitación, indiferencia.

Poco frecuentes: Confusión, alucinación.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo/vértigo, cefalea.

Parkinsonismo y síntomas relacionados: temblor, hipertonía, hipocinesia e hipersalivación. Generalmente estos síntomas son reversibles con la administración de medicación antiparkinsoniana.

Poco frecuentes: Acatisia, distonía (espasmo, torticolis, crisis oculógira, trismo). Generalmente estos síntomas son reversibles con la administración de medicación antiparkinsoniana.

Convulsión, síncope.

Raras: Discinesia aguda. Generalmente este síntoma es reversible con la administración de medicación antiparkinsoniana.

Al igual que ocurre con todos los neurolépticos, se han notificado casos de discinesia tardía (caracterizada principalmente por movimientos rítmicos e involuntarios de la lengua y/o de la cara), tras la administración de un neuroléptico durante períodos superiores a 3 meses. La medicación antiparkinsoniana es ineficaz o puede incluso llevar a agravar los síntomas.

Al igual que con todos los antipsicóticos, tiaprida puede causar síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4), que es una complicación potencialmente mortal.

Pérdida de consciencia.

Trastornos cardíacos

Raras: Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares tales como torsades de pointes, taquicardia ventricular, que podría resultar en fibrilación ventricular o parada cardíaca y muerte súbita (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión, normalmente ortostática, trombosis venosa profunda (ver sección 4.4).

Raras: Embolismo pulmonar, algunas veces mortal (ver sección 4.4).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Neumonía por aspiración, depresión respiratoria en el contexto de uso con otros depresores del SNC.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Estreñimiento.

Raras: Obstrucción intestinal, íleo.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Enzimas hepáticas elevadas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción incluyendo erupción eritematosa, erupción maculopapular.

Raras: Urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Creatinfosfoquinasa en sangre elevada, rabdomiólisis.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Frecuencia no conocida: Síndrome de retirada en recién nacidos (ver sección 4.6).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Amenorrea, orgasmo anormal.

Raras: Crecimiento y dolor del pecho, galactorrea, ginecomastia, disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga.

Poco frecuentes: Aumento de peso.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuencia no conocida: Caídas, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas:

La experiencia con tiaprida en sobredosis es limitada. Pueden observarse somnolencia, sedación, coma, hipotensión y síntomas extrapiramidales.

Se han notificado desenlaces mortales, principalmente cuando se combina con otros agentes psicotrópicos.

Tratamiento:

Se debe considerar la posibilidad de la ingesta de múltiples medicamentos en el caso de una sobredosis aguda.

Puesto que tiaprida se dializa moderadamente, no debe utilizarse la hemodiálisis en sobredosis para eliminar el principio activo.

No existe ningún antídoto específico frente a tiaprida. En consecuencia, deben instaurarse medidas de soporte apropiadas, recomendándose la estrecha vigilancia de las funciones vitales y la monitorización cardíaca (por el riesgo de la prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares subsiguientes) hasta que el paciente se recupere.

En caso de aparición de síntomas extrapiramidales graves, deben administrarse agentes anticolinérgicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Tiaprida pertenece al grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos: Benzamidas. Código ATC: N05AL03.

Tiaprida es un neuroléptico atípico que muestra, *in vitro*, selectividad por los receptores dopaminérgicos D₂ y D₃, sin presentar afinidad alguna por los receptores de los principales neurotransmisores centrales (incluyendo serotonina, noradrenalina e histamina). En estudios neuroquímicos y conductuales realizados *in vivo*, se confirman estas propiedades, revelando la existencia de propiedades antidopaminérgicas con ausencia de sedación, catalepsia o deterioro cognitivo.

Además:

- * Tiaprida es particularmente activa sobre receptores sensibilizados previamente a la dopamina, lo que explica sus efectos antidiscinéticos.
- * En varios modelos de estrés realizados en animales de experimentación, incluyendo aquellos que implican desintoxicación etílica, se ha confirmado la actividad ansiolítica en ratones y primates.
- * Tiaprida no parece causar dependencia física o psíquica.

Este perfil farmacológico atípico puede explicar su eficacia clínica en numerosos trastornos en los que participa la función hiperdopaminérgica, tales como la discinesia y trastornos psicoconductuales en pacientes dementes o en casos de alcoholismo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

- * La absorción de tiaprida es rápida. Los valores medios de T_{max} son de 1 hora cuando la administración es por vía oral y de 0,5 horas, cuando se emplea la vía IM. El tiempo de latencia es corto, independientemente de la vía de administración.

Tras la administración oral de una dosis única de 100 mg en voluntarios sanos, el valor medio de la concentración plasmática máxima de tiaprida (C_{max}) es de 560 ng/ml. La C_{max} se incrementa ligeramente cuando tiaprida se administra por vía IM.

La biodisponibilidad absoluta de tiaprida por vía oral e IM es del 75 – 78%, aproximadamente.

Las concentraciones séricas y plasmáticas aumentan proporcionalmente a las dosis, especialmente en pacientes.

La ingesta de alimentos incrementa la C_{max} en un 20%.

- * Tiaprida no se une prácticamente a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución total medio es de 1,43 l/kg, compatible con la acumulación tisular.
- * Tiaprida se elimina principalmente por orina, en su mayor parte de forma inalterada. Tras la administración oral, la excreción urinaria de tiaprida en 24 horas es, aproximadamente, del 75% de la dosis, lo que indica que tiaprida se metaboliza moderadamente. Tal y como se deduce del aclaramiento renal (media de 18 l/h), la eliminación renal se produce por filtración glomerular y secreción tubular.

Tiaprida se metaboliza hasta un 15% en humanos, en forma de metabolitos, probablemente, inactivos. No se han observado formas conjugadas.

La vida media de eliminación, tanto por vía oral como por vía I.M., es de unas 3 a 5 horas en voluntarios sanos jóvenes. En pacientes con insuficiencia renal grave, se ha comunicado un aumento de la concentración plasmática y de la vida media de eliminación hasta un valor de 21,6 horas. Por tanto, en caso de insuficiencia renal, debe reducirse la dosis. Dado que la metabolización hepática del fármaco es escasa, en pacientes con insuficiencia hepática no es necesario reducir la dosis (ver sección 4.2).

Tras la administración intramuscular de una dosis de 100 mg, tiaprida se dializa débilmente (11 ± 7 mg) durante una sesión de diálisis de 4 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Tiaprida carece de todo riesgo general, específico de órgano, teratogénico y mutagénico. Los efectos observados en animales están relacionados directamente con la actividad farmacológica y, principalmente, con la hiperprolactinemia. Con respecto a la carcinogénesis, el perfil de tumores inducidos por prolactina, observado en roedores, es específico de especie y no conlleva ningún riesgo especial para el uso terapéutico en humanos.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en relación con teratogenicidad y con embriofetotoxicidad en roedores. Sin embargo, los estudios en conejos han mostrado efectos embriotóxicos a las dosis más altas ensayadas (80 y 160 mg/kg/día).

Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los trastornos del neurodesarrollo en cachorros.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E-421)
Celulosa microcristalina (E-460)
Povidona (E-1201)
Sílice coloidal hidratada
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuches de cartón que contienen 24 comprimidos acondicionados en blísteres de PVC/Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
C/ Josep Pla, nº 2
08019 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

54279

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

Fecha de autorización: 22/09/1978

Fecha de renovación: 22/09/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2019