

Valmisteyhteenveto

Rectogesic 4 mg/g rektaalivoide

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rectogesic 4 mg/g rektaalivoide.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Glyseryylitrinitraatti: 4 mg/g

Yksi gramma rektaalivoidetta sisältää 4 mg glyseryylitrinitraattia (GTN). 375 milligrammassa voidetta on noin 1,5 mg glyseryylitrinitraattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi gramma rektaalivoidetta sisältää myös 36 mg propyleeniglykolia ja 140 mg lanoliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rektaalivoide.

Luonnonvalkoinen, läpikuultamaton, tasainen voide.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rectogesic 4 mg/g rektaalivoide on tarkoitettu aikuisten kroonisen peräaukon haavauman aiheuttaman kivun lievitykseen.

Päivittäisen kivun vähäinen lievittyminen on osoitettu kliinisen lääkekehityksen aikana (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitti: peräaukkoon

Aikuiset:

Sormessa voidaan käyttää kelmua tai sormisuojusta, kun voidetta levitetään. (Sormisuoja saa apteekista ja kirurgisten tarvikkeiden jälleenmyyjiltä erikseen ja kelmua saa päivittäistavarakaupasta.) Suojattu sormi asetetaan valmisteeseen ulkopakkauksessa olevan 2,5 cm:n annosteluviivan viereen ja tuubista puristetaan varovasti viivan pituinen määrä voidetta sormenpäähän. Kerrallaan käytettävän voiteen määrä on noin 375 mg (1,5 mg glyseryylitrinitraattia). Suojattua sormea työnnetään varovaisesti peräaukkokanavaan sormen ensimmäiseen niveleeseen saakka, ja voide levitetään peräaukkokanavan reunoille.

Glyseryylitrinitraattiannos 4 mg/g -voiteessa on 1,5 mg. Voidetta levitetään peräaukon sisäpuolelle kahdentoista tunnin välein. Hoitoa voidaan jatkaa siihen saakka, kunnes kipu häviää, mutta kuitenkin korkeintaan 8 viikon ajan.

Rectogesic-valmistetta tulee käyttää peräaukon akuuttien haavaumien hoitoon perinteisen hoidon epäonnistuttua.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat):

Rectogesic-valmisteen käytöstä iäkkäiden potilaiden hoitoon ei ole saatavilla yksityiskohtaista tietoa.

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Rectogesic-valmisteen käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon ei ole saatavilla yksityiskohtaista tietoa.

Lapset ja nuoret:

Rectogesic-valmistetta ei suositella lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, sillä valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta tälle ikäryhmälle ei ole selvitetty.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle glyseryylitrinitraatille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille orgaanisille nitraateille.

Samanaikainen hoito fosfodiesteri-tyyppi 5:n (PDE5) estäjien, kuten esim. sildenafilisitraatin, tadalafilin, vardenafiliin ja muiden orgaanisten nitraattien sekä typpioksidi (NO) -luovuttajien, esimerkiksi muiden pitkävaikutteisten glyseryylitrinitraattivalmisteiden, isosorbididinitraatin ja amyyl- ja butyylnitriitin, kanssa.

Posturaalinen hypotensio, hypotensio tai korjaamaton hypovolemia, sillä glyseryylitrinitraatin käyttö tällaisissa tapauksissa saattaa aiheuttaa vakavan hypotension tai sokin.

Kohonnut aivopaine (esim. päävamma tai aivoverenvuoto) tai riittämätön aivoverenkierto.

Migreeni tai toistuva päänsärky.

Aortta-ahtauma tai hiippaläpän ahtauma.

Hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia.

Konstriktiivinen perikardiitti tai sydämen tamponaatio.

Merkittävä anemia.

Ahdaskulmaglaukooma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rectogesic-valmisteen hyöty-haittasuhde on arvioitava potilaskohtaisesti. Joillakin potilailla voi Rectogesic-hoidon jälkeen esiintyä voimakkaita päänsärkyjä. Joissakin tapauksissa on suositeltavaa arvioida uudelleen käytettävä annos. Potilailta, joilla hyöty-haittasuhde on osoittautunut negatiiviseksi, Rectogesic-hoito on lopetettava lääkärin ohjeiden mukaisesti ja muiden hoitokeinojen tai kirurgisten toimenpiteiden aloittamista on harkittava.

Rectogesic-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on vakava maksa- tai munuaissairaus.

Liiallista ja etenkin liiallista pitkäaikaista hypotensiota on vältettävä aivoihin, sydämeen, maksaan ja munuaiseen mahdollisesti kohdistuvien, heikosta perfuusiosta johtuvien vahingollisten vaikutusten vuoksi sekä mahdollisen iskemian, tromboosin ja kyseisten elinten toiminnan muutoksen riskin vuoksi.

Posturaalisen hypotension minimoimiseksi potilaita tulee neuvoa muuttamaan asentoaan hitaasti noustessaan ylös makuu- tai istuma-asennosta. Erityisesti potilaiden, joilla on alhainen veritilavuus ja jotka saavat diureettihoidoa, tulee noudattaa tätä ohjetta. Glyseryylitrinitraatin aiheuttamaan hypotensioon saattaa liittyä myös paradoksaalinen bradykardia ja lisääntynyt rasisurintakipu.

Iäkkäät potilaat ovat alttiimpia erityisesti äkillisen nousun yhteydessä ilmenevän posturaalisen hypotension kehittymiselle. Erityisiä tietoja Rectogesic-valmisteen käytöstä iäkkäiden potilaiden hoitoon ei ole saatavilla.

Alkoholi saattaa lisätä glyseryyliitrinitraatin hypotensiivista vaikutusta.

Jos lääkäri päättää käyttää glyseryyliitrinitraattia sydänhäiriöistä, esim. akuutista sydäninfarktista tai sydämen vajaatoiminnasta, kärsivien potilaiden hoidossa, potilaan tilan kliininen ja hemodynaaminen seuranta on välttämätöntä, jotta mahdollinen hypotension ja takykardian vaara voidaan välttää.

Valmisteen käyttö on lopetettava, jos peräpukamista johtuva verenvuoto lisääntyy.

Valmiste sisältää propyleeniglykolia ja lanoliinia, jotka voivat aiheuttaa ihoärsytystä ja ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

Jos peräaukon kivut jatkuvat, on tehtävä erotusdiagnosi muiden syiden poissulkemiseksi.

Glyseryyliitrinitraatti voi vaikuttaa virtsan katekoliamiinien ja vanilliinimantelihappoarvoihin, sillä se lisää näiden aineiden eritystä.

Rectogesic-valmisteen käyttö joidenkin muiden lääkevalmisteiden kanssa vaatii erityistä varovaisuutta. Katso lisätietoja kohdasta 4.5.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen hoito muilla vasodilattoreilla, kalsiuminestäjillä, ACE:n estäjillä, beetasalpaajilla, diureeteilla, verenpainelääkkeillä, trisyklisillä masennuslääkkeillä ja voimakkailla rauhoittavilla lääkkeillä sekä alkoholin käyttö saattavat voimistaa Rectogesic-valmisteen verenpainetta alentavia vaikutuksia. Siksi näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä on harkittava huolellisesti ennen Rectogesic-hoidon aloittamista.

Fosfodiesteriini tyypin 5 (PDE5) estäjien (esim. sildenafilin, tadalafilin ja vardenafiliin) samanaikainen käyttö voimistaa orgaanisten nitraattien hypotensiivista vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Rectogesic-valmistetta ei tule käyttää samanaikaisesti typpioksidiluovuttajien (NO) kuten isosorbidiidinitraatin ja amylyli- tai butyylinitriitin kanssa (ks. kohta 4.3).

Asetyylikysteiniini saattaa lisätä glyseryyliitrinitraatin vasodilatorisia vaikutuksia.

Suonensisäisen glyseryyliitrinitraatin samanaikainen käyttö suonensisäisen hepariinihoidon kanssa voi vähentää hepariinin tehoa. Veren hyytymisparametreja on seurattava tarkoin ja hepariiniannostusta on muutettava vastaavasti. Rectogesic-hoidon lopetuksen jälkeen partiaalinen tromboplastiiniaika (PTT) saattaa pidentyä äkillisesti. Tällöin hepariiniannostuksen vähentäminen saattaa olla tarpeen.

Suonensisäisen glyseryyliitrinitraatin ja alteplaasin samanaikainen käyttö voi vähentää alteplaasin trombolyttistä aktiiviteettia.

Rectogesic-valmisteen käyttö yhdessä dihydroergotamiinin kanssa saattaa lisätä dihydroergotamiinin hyötyosuutta ja johtaa sepelvaltimon vasokonstriktioon. Asetyylisalisyylihapon ja ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön mahdollisesti aiheuttamaa Rectogesic-valmisteen hoitovasteen muuttumista ei voida sulkea pois.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys: Ei ole olemassa tietoja Rectogesic-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisellä. Rotille suoritetut tutkimukset viittaavat siihen, että mitään erityistä vaaraa ei ole suositelluissa käyttöolosuhteissa (ks. kohta 5.3).

Raskaus: Ei ole olemassa tarkkoja tietoja glyseryyliitrinitraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyt tutkimukset, jotka koskevat hoidon vaikutuksia raskauteen, alkion- tai sikiönkehitykseen, synnytykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen, ovat puutteellisia (ks. kohta 5.3). Rectogesic-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana.

Imetys: Glyseryyliitrinitraatin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Rectogesic-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana, sillä se voi vaikuttaa haitallisesti imetettävään lapseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rectogesic-valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttöön selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. Joillekin potilaille Rectogesic-valmiste saattaa aiheuttaa huimausta, pyörytystä, näön sumentumista, päänsärkyä tai väsymystä etenkin hoidon alussa. Potilaita on varoitettava autolla ajamisesta ja koneiden käytöstä Rectogesic-valmisteen käytön aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Rectogesic 4 mg/g rektaalivoiteella hoidetuilla potilailla yleisin haittavaikutus oli annokseen liittyvä päänsärky, jota ilmeni 57 prosentilla potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on esitetty alla olevassa elinjärjestelmätaulukossa. Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (>1/100 <1/10), melko harvinainen (>1/1000 <1/100).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Hermoston häiriöt	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Heitehuimaus
Ruoansulatuskanavanhäiriöt	Yleinen	Pahoinvointi
	Melko Harvinainen	Ripuli, peräaukon vaivat, oksentelu, peräsuolen verenvuoto, peräsuolen häiriöt
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt	Melko Harvinainen	Pruritus, peräaukon kuumotus ja kutina
Sydän- ja verisuonistohäiriöt	Melko Harvinainen	Takykardia

Glyseryyliitrinitraatin käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat yleensä annokseen liittyviä ja lähes kaikki näistä reaktioista ovat syntyneet vasodilaattorisen vaikutuksen seurauksena. Päänsärkyt, jotka saattavat olla voimakkaita, ovat yleisin raportoitu haittavaikutus.

Rectogesic 4 mg/g rektaalivoiteen vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa lievien päänsärkyjen esiintymisprosentti oli 18 %, kohtalaisten päänsärkyjen 25 % ja voimakkaiden päänsärkyjen 20 %. Päänsärkyjen esiintymisriski aikaisemmin migreeniä tai toistuvia päänsärkyjä sairastavilla potilailla oli suurempi hoidon aikana (ks. kohta 4.3). Päänsärky saattaa olla toistuvaa, kun valmistetta käytetään päivittäin ja etenkin jos käytettävät annokset ovat suuria. Päänsärkyä voidaan hoitaa lievillä kipulääkkeillä kuten parasetamolilla ja se häviää Rectogesic-hoidon lopettamisen jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin harvinaisia ortostaattisen hypotension tyyppisiä tapahtumia, joihin liittyi vertigon ja huimauksen oireita. Mitään havaittavaa annoksesta riippuvaa suuntausta ei näissä tapahtumissa ollut.

Ortostaattisen hypotension tyyppinen tapahtuma oli vaikeusasteeltaan lievä suurimmalla osalla näitä potilaita, eikä vaikeita ortostaattisen hypotension tyyppisiä tapahtumia raportoitu vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa.

Muutamissa tapauksissa huimaus ja vertigo myötävaikuttivat glyseryyliitrinitraatin lopettamiseen.

Myyntiin tulon jälkeinen kokemus

Koska nämä reaktiot on saatu spontaaneista raporteista, niiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hermosto: Pyörrytys, pyörtyminen

Verisuonisto: Hypotensio, ortostaattinen hypotensio

Immuunijärjestelmä: Yliherkkyys, anafylaktoidinen reaktio

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: Hoitokohdan ärsytys, ihottuma hoitokohdassa, kipu hoitokohdassa

Joillakin potilailla pyörrytys ja hypotensio (mukaan lukien ortostaattinen hypotensio) voivat olla tarpeeksi vakavia aiheuttaakseen hoidon keskeyttämisen.

Luokkavaikutukset

Erittäin harvoin tavallisina annoksina annetut orgaaniset nitraatit ovat aiheuttaneet normaaleilta vaikuttavissa potilaissa methemoglobinemiaa. Punastumista, epästabiliia anginaa, hoidon lopetuksesta johtuvaa hypertensiota saattaa myös esiintyä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto : www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Rectogesic-valmisteen yliannostus saattaa johtaa hypotensioon ja refleksitakykardiaan. Glyseryylitrinitraatin vasodilatoristen vaikutusten antagonistia ei tunneta, eikä interventiota ole tehty glyseryylitrinitraatin yliannostusta koskevassa kontrolloidussa tutkimuksessa. Koska glyseryylitrinitraatin yliannostukseen liittyvä hypotensio on venodilaation ja arteriaalisen hypovolemian seurausta, varovainen hoito tässä tilanteessa on kohdistettava sentraalisen nestetilavuuden kasvattamiseen. Potilaan jalkojen passiivinen elevaatio saattaa riittää, mutta tavallisen keittosuolan tai vastaavan nesteen laskimonsisäinen infuusio saattaa myös olla tarpeen. Harvoin esiintyvissä, vakavissa hypotensio- tai sokkitiloissa voi olla syytä ryhtyä elvytystoimenpiteisiin.

Ylisuuret annokset voivat myös aiheuttaa methemoglobinemiaa. Se on hoidettava metyleenisini-infusiolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lihasrelaksantit

ATC-koodi: C05AE01

Glyseryylitrinitraatin tärkein farmakologinen vaikutus tapahtuu typpioksidin vapautumisen kautta verisuonten sileälihaksen rentoutuessa. Kun glyseryylitrinitraattivoidetta annetaan peräaukkoon sisäisesti, peräaukon sisempi sulkijalihas rentoutuu.

Peräaukon sisemmän, mutta ei ulomman, sulkijalihaksen hypertonia on altistava tekijä peräaukon haavauman synnyssä. Anodermiin menevät verisuonet kulkevat sisemmän sulkijalihaksen (IAS) kautta. Siksi sisemmän sulkijalihaksen hypertonia saattaa vähentää verenvirtausta ja aiheuttaa tälle alueelle iskemian.

Peräsuolen distensio johtaa peräaukon ja peräsuolen inhibitoriseen refleksiin ja sisemmän sulkijalihaksen rentoutumiseen. Tämän refleksin välittävät hermot sijaitsevat suolen seinämässä. Tämän tyyppisten hermojen välittäjäaineen typpioksidin vapautumisella on merkittävä rooli sisemmän sulkijalihaksen fysiologiassa. Typpioksidi välittää peräaukon ja peräsuolen inhibitorisen refleksin ja rentouttaa peräaukon sisemmän sulkijalihaksen.

Yhteys peräaukon sisemmän sulkijalihaksen hypertonian, spasmin ja peräaukon haavauman välillä on todistettu. Potilailla, joilla on krooninen peräaukon haavauma, on huomattavasti korkeampi keskimääräinen peräaukon lepopaine ja huomattavasti alhaisempi anodermaalinen verenvirtaus kuin kontrollihenkilöillä. Potilailla, joiden haavaumat parantuivat sfinkterotomian jälkeen, havaittiin peräaukon paineen vähentyminen ja anodermaalisen verenvirtauksen parantuminen, jotka antavat lisää todistusaineistoa peräaukon haavauman iskeemisestä luonteesta. Typpioksidiluovuttajan (glyseryylitrinitraatin) paikallinen käyttö rentouttaa peräaukon sulkijalihasta, jonka seurauksena peräaukon paine vähenee ja anodermaalinen verenvirtaus paranee.

Vaikutus kipuun

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa Rectogesic 4 mg/g -rektaalivoiteen on osoitettu vähentävän peräaukon haavaumaan liittyvää päivittäistä kipua verrattuna lumelääkehoitoon (mitattuna 100 mm:n VAS-asteikolla). Ensimmäisessä tutkimuksessa Rectogesic 4 mg/g rektaalivoide vähensi keskimääräistä päivittäistä kipua 21 päivän aikana 13,3 mm:llä (lähtötilanne 39,2 mm) verrattuna lumelääkehoidon 4,3 mm:iin (lähtötilanne 25,7 mm) ($p < 0,0063$). 56 päivän aikana kipu väheni 18,8 mm:llä verrattuna lumelääkehoidon 6,9 mm:iin ($p < 0,0001$). Tämä vastaa 17,2 prosentin (21 päivää) ja 21,1 prosentin (56 päivää) hoitovaikutusta (Rectogesic-valmisteen ja lumelääkkeen prosentuaalisen muutoksen eroa). Toisessa tutkimuksessa Rectogesic 4 mg/g rektaalivoide vähensi keskimääräistä päivittäistä kipua 21 päivän aikana 11,1 mm:llä (lähtötilanne 33,4 mm) verrattuna lumelääkehoidon 7,7 mm:iin (lähtötilanne 34,0 mm) ($p < 0,0388$). 56 päivän aikana kipu väheni 17,2 mm:llä verrattuna lumelääkehoidon 13,8 mm:iin ($p < 0,0039$). Tämä vastaa 10,6 prosentin (21 päivää) ja 10,9 prosentin (56 päivää) hoitovaikutusta. Kolmannessa tutkimuksessa Rectogesic 4 mg/g rektaalivoide vähensi keskimääräistä päivittäistä kipua 21 päivän aikana 28,1 mm:llä (lähtötilanne 55,0 mm) verrattuna lumelääkehoidon 24,9 mm:iin (lähtötilanne 54,1 mm) ($p < 0,0489$). 56 päivän aikana kipu väheni 35,2 mm:llä verrattuna lumelääkehoidon 33,8 mm:iin ($p < 0,0447$). Tämä vastaa 5,1 prosentin (21 päivää) ja 1,5 prosentin (56 päivää) hoitovaikutusta.

Vaikutus paranemiseen

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa peräaukon haavaumien paraneminen Rectogesic 4 mg/g rektaalivoiteella hoidetuilla potilailla ei eronnut tilastollisesti lumelääkeryhmästä. Rectogesic-valmistetta ei ole tarkoitettu kroonisten peräaukon haavaumien parantamiseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Glyseryylitrinitraatin jakautumistilavuus on noin 3 l/kg ja se puhdistuu tästä määrästä erittäin nopeasti ja sen puoliintumisaika on noin 3 minuuttia. Havaitut puhdistumanopeudet (lähes 1 l/kg/min) ylittävät reilusti maksan verenvirtauksen. Ekstrahepaattisen aineenvaihdunnan tunnetut paikat ovat punasolut ja verisuonten seinämät. Glyseryylitrinitraatin aineenvaihdunnan alkutuotteet ovat epäorgaaninen nitraatti ja 1,2- ja 1,3-dinitroglyserolit. Dinitraatit ovat glyseryylitrinitraattia tehottomampia vasodilaattoreita, mutta ne ovat pitkäikäisempiä seerumissa. Niiden vaikutusta peräaukon sisemmän sulkijalihaksen rentoutumiseen ei tunneta. Dinitraatit metaboloituvat edelleen ei-vasoaktiivisiksi mononitraateiksi ja lopulta glyseroliksi ja hiilidioksidiksi. Kuudessa terveessä koehenkilössä glyseryylitrinitraatin keskimääräinen hyötyosuus oli noin 50 prosenttia 0,75 mg:n annoksesta, kun valmistetta annettiin peräaukkokanavaan 0,2 % -voiteena.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tois tuvaisannosten toksisuus

Rectogesic-valmisteelle ei ole tehty systeemisen toksisuuden tutkimuksia. Julkaistu tieto osoittaa, että suurilla, suun kautta otetuilla glyseryyliitrinitraattiannoksilla voi olla toksisia vaikutuksia (methemoglobinemiaa, kivesten surkastumista ja aspermatogeneesiä) pitkäaikaishoidossa. Nämä havainnot eivät kuitenkaan muodosta erityistä vaaraa ihmisille valmisteen terapeuttisessa käytössä.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Glyseryyliitrinitraattia koskevat prekliiniset tutkimustiedot osoittavat genotoksisia vaikutuksia vain korjausmekanismiltaan puutteellisessa *S. typhimurium* kannassa TA1535. Koko elämän aikaisella glyseryyliitrinitraatin annolla ruokavaliossa jyrksijöille tultiin siihen johtopäätökseen, että nitroglyseriinillä ei ole karsinogeenisia vaikutuksia, jotka ovat oleellisia ihmisen terapeuttiselle annosalueelle.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja kaneilla tehdyt lisääntymistoksisuustutkimukset, joissa glyseryyliitrinitraattia annettiin laskimonsisäisesti, intraperitoneaalisesti ja dermaalisesti, eivät osoittaneet minkäänlaisia haittavaikutuksia hedelmällisyyteen tai sikiön kehitykseen sellaisilla annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet toksisuutta vanhemmissa. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu. Rotilla fetotoksisia vaikutuksia (alentuneita syntymäpainoja) ilmeni sikiönkehityksen aikana kohtuallistuksen jälkeen annoksilla, jotka ylittivät 1 mg/kg/d (intraperitoneaalisesti) ja 28 mg/kg/d (dermaalisesti).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli
Lanoliini
Sorbitaaniseskvioleaatti
Kiinteä parafiini
Valkovaseeliini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta
Avaamisen jälkeen: 8 viikkoa

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C:ssa
Ei saa jäätyä.
Pidä putki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

30 g
Alumiiniputki, jossa on valkoinen lävistämätön kierrekorkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2
2132NP Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21608

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.10.2018