

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ismox 10 mg tabletti

Ismox 20 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Ismox 10 mg –tabletti sisältää 10 mg isosorbidi-5-mononitraattia.

Yksi Ismox 20 mg –tabletti sisältää 20 mg isosorbidi-5-mononitraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valmisteen kuvaus:

Ismox 10 mg: Valkoinen ja pyöreä tabletti (halkaisija n. 6 mm), jossa merkinnät ISMO ja 10.

Ismox 20 mg: Valkoinen, jakourteellinen ja pyöreä tabletti (halkaisija n. 8 mm), jossa on merkinnät BM ja 3B.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Angina pectoris -kohtausten estohoito. Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III-IV) erityisesti silloin, kun se johtuu sepelvaltimotaudista. Sydäninsuffiensiessin hoito tulisi aloittaa yleensä sairaalassa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito tulee aloittaa pienin annoksin, esim. 10 mg 1–2 kertaa päivässä nitraattipäänsäryn minimoimiseksi nitraatteihin tottumattomilla potilailla. Annostusta voidaan lisätä tarpeen mukaan vähitellen 2–3 päivän välein halutulle tasolle.

Annosten ajoitus määräytyy potilaan oireiden perusteella.

Tavallisin ylläpitoannos on 20 mg aamulla ja iltapäivällä.

Tarvittaessa voidaan annostella myös kolme kertaa vuorokaudessa, mutta nitraattitoleranssin välttämiseksi on yhden annosvälin oltava ainakin 12 tuntia.

Maksimiannos on 80 mg vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Isosorbidimononitraatin turvallisuutta ja tehoa lapsipotilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät

Annoksen säätämisen tarpeellisuuteen viittaavaa näyttöä ei ole. Varovaisuus saattaa kuitenkin olla tarpeen iäkkäillä potilailla, joiden tiedetään olevan alttiita verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutuksille.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminta- tai maksakirroosipotilailla.

Antotapa

Nämä tabletit on tarkoitettu nieltäväksi, ei kielen alle.

Tabletit pitää ottaa kokonaisina (ei pureskeltuina) riittävän nestemäärän (esim. lasi vettä) kera.

Hoito aloitetaan pienellä annoksella ja titrataan hitaasti ylöspäin tarvittavaan määrään.

Hoitava lääkäri päättää lääkeshoidon keston. Jos hoito lopetetaan, lopetuksen on tapahduttava asteittain eikä äkillisesti, sillä rebound-ilmioita ei voida sulkea pois.

4.3 Vasta-aiheet

Isosorbidimononitraattia ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (isosorbidimononitraatti) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille orgaanisille nitraateille
- voimakas hypotonia (systolinen verenpaine ≤ 90 mmHg)
- verenkiertokollapsi, sokki
- kardiogeeninen sokki, jollei riittävää diastolista valtimopainetta pystytä ylläpitämään esim. ionotroopeilla tai vastapulsatiolla
- akuutti sydäninfarkti, ellei matalaa kammioden täyttöpainetta ole korjattu
- oikean kammion infarktin akuutti vaihe
- obstruktiivinen kardiomyopatia
- aortta- tai mitraaliläppästennoosi
- vaikea anemia
- vaikea hypovolemia.

Isomoxin samanaikainen käyttö fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n estäjien kanssa, sildenafili (Viagra[®]), tadalafiili (Cialis[®]) ja vardenafiili (Levitra[®]) mukaan lukien, on vasta-aiheinen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden verenpaine on matala tai jotka saattavat olla hypovoleemisia, sillä pienetkin annokset saattavat aiheuttaa vaikean hypotonian etenkin pystyasennossa. Näiden potilaiden hoito tulisi yleensä aloittaa sairaalassa. Hypotonian hoitona on makuuasento, alaraajojen kohottaminen ja tarvittaessa nesteytys laskimonsisäisesti. Hypotoniaan saattaa liittyä paradoksaalinen bradykardia, jolloin annetaan lisäksi atropiinia laskimoon ja/tai dopamiinia infuusiona.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aivoverenkiertohäiriöitä, taipumus ortostaattiseen hypotoniaan, cor pulmonale ja hypoksemia tai mitraaliprolapsi.

Isosorbidimononitraatin annon aikana voi esiintyä ohimenevää hypoksemiaa, koska verenvirtauksessa voi tapahtua suhteellista uudelleenjakautumista niillä alueilla, joilla keuhkorakkulatuuletus on heikentynyt. Tämä voi etenkin sepelvaltimotautipotilailla johtaa sydänlihaksen hypoksiaan.

Glaukoomapotilailla silmänpaineen nousu on mahdollista.

Isosorbidi-5-mononitraattihoitoa ei pidä aloittaa suurella annoksella etenkin potilailla, jotka eivät ole tottuneet nitraatteihin tai joilla on verenkiertohäiriöitä.

Hoidon alussa esiintyvän nitraattipäänsäryn voimakkuutta ja esiintymistiheyttä voidaan vähentää

aloittamalla hoito pienin annoksin (Ismox 10 mg tai 20 mg tabletit).
Annosta suurennetaan vähitellen halutulle tasolle.

Joka tapauksessa hoito on lopetettava asteittain angina pectoris -kipujen pahenemisen ja rytmihäiriöiden välttämiseksi.

Toleranssin kehittymistä (tehon heikentymistä) on kuvattu. Samoin on kuvattu ristitoleranssia muiden nitraattiyhdisteiden kanssa. Tehon heikkenemisen tai menettämisen estämiseksi on vältettävä suurten annosten jatkuvaa käyttöä.

Annos annetaan 1-2 kertaa vuorokaudessa, aamulla ja iltapäivällä. Tarvittaessa annoksia voidaan antaa kolmesti vuorokaudessa. Tällöin yhden annosväleistä on oltava vähintään 12 tuntia nitraattitoleranssin välttämiseksi.

Annoksen suurentaminen ja/tai antovälin muutokset voivat johtaa tehon heikkenemiseen tai sen menettämiseen.

Mahdollista methemoglobinemiaa tulee seurata potilailla, joilla on methemoglobiiniireduktaasin puute tai epänormaali hemoglobiinin rakenne.

On syytä olla varovainen annettaessa lääkettä potilaille, joilla on konstriktiivinen perikardiitti, sydämen tamponaatio tai kohonnut kallonsisäinen paine.

Farmakologisen aktiviteettinsa johdosta (cGMP:n hajoamisen estäminen) fosfodiesteri-tyyppi 5:n estäjät, sildenafili (Viagra[®]), tadalafil (Cialis[®]) ja vardenafiili (Levitra[®]) mukaan lukien, tehostavat orgaanisten nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta, mikä voi johtaa vakavaan ja usein hoitoon vastaamattomaan hypotensioon. Fosfodiesteri-tyyppi 5:n estäjien käyttö Ismox-hoidon aikana on siksi vasta-aiheinen. Potilaita on informoitava tästä mahdollisesti henkeä uhkaavasta yhteisvaikutuksesta. Jos fosfodiesteri-tyyppi 5:n estäjä on jo otettu, isosorbidi-5- mononitraatin ottaminen seuraavien 24 tunnin aikana on vasta-aiheista.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on hypotyreosi, ravitsemushäiriö, vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, hypotermia tai joilla on ollut viime aikoina sydäninfarkti ja potilailla, jotka jo käyttävät verenpainetta alentavaa lääkettä tai mitä tahansa muuta lääkitystä (ks. kohta 4.5).

Isosorbidi-5- mononitraatti ei sovellu akuutin angina pectoris -kohtauksen tai akuutin sydäninfarktin hoitoon.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoo-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä..

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Isosorbidi-5- mononitraatti voi tehostaa verenpainetta alentavien lääkkeiden, kuten vasodilataattorien, kalsiuminestäjien, ACE:n estäjien, beetasalpaajien, diureettien tai muiden verenpainelääkkeiden hypotensiivistä vaikutusta. Neuroleptien, trisyklisen antidepressiivien tai saproretiinin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa isosorbidi-5- mononitraatin hypotensiivistä vaikutusta.

Koska fosfodiesteri-tyyppi 5:n estäjät, sildenafili (Viagra[®]), tadalafil (Cialis[®]) ja vardenafiili (Levitra[®]) mukaan lukien, lisäävät orgaanisten nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta, on niiden käyttö Ismox-hoidon aikana vasta-aiheinen. Jos potilas kuitenkin on ottanut sildenafiliä (Viagra[®]), tadalafilia (Cialis[®]) tai vardenafiilia (Levitra[®]), Ismoxin käyttö 24 tunnin kuluessa sildenafiliin (Viagra[®]), tadalafiliin (Cialis[®]) tai vardenafiiliin (Levitra[®]) ottamisesta on vasta-aiheinen.

Alkoholin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa voimakkaan hypotonian ja pyörtymisen.

ACE:n estäjät, erityisesti kaptopriili, vähentävät nitraattitoleranssin kehittymistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa isosorbidi-5-mononitraatilla ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia.

Sikiötoksisuutta on havaittu annoksilla, jotka olivat toksisia rottaemolle. Lääkkeen käytöstä raskauden aikana ei ole riittäviä, hyvin kontrolloituja tutkimuksia ihmisillä.

Käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu, joten valmistetta saa käyttää vain, jos hoito katsotaan välttämättömäksi ja äidin hoidosta saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen lapsen kohdistuva haitta.

Imetys

Isosorbidi-5-mononitraatin erittymistä äidinmaitoon ei tunneta.

Valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole riittäviä, hyvin kontrolloituja tutkimuksia ihmisillä.

Käytön turvallisuutta imetyksen aikana ei ole varmistettu, joten valmistetta tulee käyttää vain, jos hoito katsotaan välttämättömäksi ja äidin hoidosta saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen lapsen kohdistuva haitta.

Hedelmällisyys

Isosorbidi-5-mononitraatin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan reagointi lääkkeen vaikutukselle tulee varmistaa ennen ajoneuvolla ajoa tai koneiden käyttöä.

Valmisteen käyttö voi heikentää potilaan suorituskykyä erityisesti hoidon alussa, annosta suurennettaessa tai vaihdettaessa lääke toiseen. Hyvän hoitotasapainon vallitessa valmisteen ei tiedetä heikentävän suorituskykyä liikenteessä eikä muissa tarkkuutta vaativissa tehtävissä.

4.8 Haittavaikutukset

Valtaosa sivuvaikutuksista johtuu valmisteen farmakodynaamisista vaikutuksista, joiden voimakkuus on suhteessa annokseen.

Hoidon alussa enintään 25 %:lla potilaista esiintyy päänsärkyä. Tämä johtuu isosorbidi-5-mononitraatin vasodilatoivasta vaikutuksesta ja menee ohi yleensä muutaman päivän hoidon jälkeen.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10\ 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hermosto					
nitraattipäänsärky		levottomuus, sekavuus, unettomuus, näköhäiriöt, kallon paineen nousu			
Verisuonisto					
	hypotensio (etenkin pystyasennossa) johon saattaa liittyä refleksitakykardia, ihottuma, huimaus, ja heikkouden	verenpaineen laskun aiheuttama kollapsi ja pyörtyminen (saattavat liittyä bradykardiaan), rytmihäiriöt,			vaikeat hypotensiiviset vasteet, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, levottomuus, kalpeus ja hyperhidroosi

	tunne; vähenevät hoidon jatkuessa	angina pectoriksen vaikeutu- minen veren- paineen laskiessa liiallisesti, ohimenevä hypoksemia verenkierron uudelleenjaka- utumisen seurauksena.			
Ruoansulatuselimistö					
	pahoinvointi, oksentelu	vatsakipu, ripuli, näristys			
Iho ja ihonalainen kudos					
			allerginen ihottuma, kutina	hilseilevä dermatiitti	
Munuaiset ja virtsatiet					
		virtsaamisvaiv- at, tihentynyt virtsaamistarv- e, impotenssi			
Silmät					
		silmänpaineen nousu			
Veri ja imukudos					
					methemo- globinemia, varsinkin potilailla, joilla on methemoglobiini- reduktaasin puutos tai potilailla, joilla on diaforaasin puutos ja epänormaali hemoglobiinin rakenne

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Ihmisillä hengenvaaraa aiheuttavan annoksen suuruutta ei tiedetä. Rotilla annos 2 g/kg ja hiirillä 3 g/kg aiheuttaa kuolemia.

Oireet

Yliannostuksen oireita ovat hypotensio (johon liittyy ortostaattisen säätelyn häiriö), refleksitakykardia, lämmin punoittava iho, päänsärky, palpitaatio, astenia, huimaus, stupor, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja pyörtyminen. Suuret annokset voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa, johon nitriitti-ionien vaikutuksesta liittyy syanoosia, dyspneaa ja takypneaa. Hyvin suuret annokset voivat nostaa kallonsisäistä painetta aiheuttaen sekavuutta, neurologisia häiriöitä ja oksentelua. Kroonisen yliannostuksen sattuessa on mitattu methemoglobiinipitoisuuksien nousua; tämän kliinisestä merkityksestä on eri näkemyksiä.

Hoito

Nitraateille ei ole spesifistä vastamyrkkyä, vaan yliannostuksen hoito on oireenmukaista. Dialyysistä ei ole hyötyä.

Mahahuuhtelulla ja sen jälkeen annetulla lääkehiilellä pyritään estämään vielä imeytymättömän lääkeaineen pääsy elimistöön.

Hypotoninen potilas asetetaan makuuasentoon ja kohotetaan alaraajoja. Vaikeasti hypotoninen potilas lisäksi nesteytetään laskimonsisäisesti fysiologisella keittosuolaliuoksella ja tarvittaessa plasmavolyymin lisääjillä.

Bradykardiselle potilaalle annetaan atropiinia laskimoon ja tarvittaessa lisäksi dopamiinia tai noradrenaliinia infuusiona. Adrenaliinin käyttöä ei suositeta.

Methemoglobinemiaan voidaan käyttää seuraavia vastalääkkeitä riippuen vaikeusasteesta:

1. C-vitamiini:

1 g suun kautta tai natriumsuolana laskimoon (i.v.)

2. Metyleenisini:

Enintään 50 ml 1-prosenttista metyleenisiniliuosta laskimoon (i.v.)

3. Toluidiinisini:

Aluksi 2 – 4 mg/painokilo, ehdottomasti vain laskimoon; tarvittaessa voidaan antaa toistuvasti 2 mg/painokilo useita kertoja 1 tunnin välein.

4. Happihoito, hemodialyysi, verenvaihto.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sydäntautien hoidossa käytettävät vasodilataattorit / orgaaniset nitraatit. ATC-koodi: C01DA14.

Isosorbidi-5-mononitraatin vaikutusmekanismiin katsotaan olevan samanlainen kuin muidenkin orgaanisten nitraattien: verisuonten sileän lihaksen relaksaatio. Pääasiallinen vaikutuskohde on verisuonten sileä lihas, mutta se relaksoi myös keuhkoputkien, ruoansulatuskanavan, sappi- ja virtsateiden sekä kohdun sileää lihasta. Lisäksi se vähentää verihutaleiden adheesiota ja aggregaatiota.

Nitraateista muodostuu verisuonten endoteelissa typpioksidia (NO). Se kulkeutuu verisuonten sileiden lihassolujen sisään, missä se aktivoi guanylaattisyklaasia. Tämä muuttaa guanosiinitrifosfaatin syklisteksi guanosiinimonofosfaatiksi (GMP), jonka vaikutuksesta sileä lihas relaksoituu.

Nitraattien vasodilatoiva vaikutus on voimakkainta endoteelin dysfunktiossa, kuten ateroskleroosissa,

diabeteksessä ja hyperkolesterolemiassa, koska verisuonten oma fysiologinen typpioksidin tuotanto on vähentynyt.

Nitraatit vähentävät sydämen työtä ja hapenkulutusta vähentämällä sekä esi- että jälkuuormitusta ja toisaalta lisäävät sydänlihaksen hapensaantia lisäämällä sepelvaltimovirtausta. Vaikutus on voimakkainta laskimoissa, joiden dilatoituessa veren paluu sydämeen vähenee, sydämen täyttöpaine, seinämäkuormitus ja koko pienenevät, ja sydämen hapenkulutus vähenee. Valtimopuolella vaikutus on selvin keskisuurissa valtimoissa kuten sepelvaltimoissa, joiden koronaaritaudissa tavallista konstriktiotaipumusta ne estävät ja joiden kollateraaleja ne avaavat. Seinämäkuormituksen näin vähentyessä subendokardiaalinen verenkierto paranee. Suurempina annoksina nitraatit laajentavat myös arterioleja, jolloin verenpaine laskee ja syketaajuus lisääntyy reflektorisesti normaaleilla henkilöillä. Sydämen vajaatoiminnassa perifeerinen vastus on lisääntynyt sympatikonian ja reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän aktivoituttua. Nitraattien aiheuttama perifeerisen vastuksen väheneminen lisää merkittävästi sydämen ejektiofraktiota, isku- ja minuuttivolyymia sekä kudospesuusiota ilman suurta muutosta verenpaineessa tai sydämen lyöntitiheydessä. Ellei esikuormitus (sydämen täyttöpaine) alene liikaa, suorituskyky paranee, ja keuhkolaskimopaineen aleneminen vähentää hengenahdistusta.

Suuria annoksia käytettäessä kehittyi nitraattitoleranssi eli nitraattien vaikutus heikkenee. Toleranssi syntyy asteittain, se alkaa ensin valtimopuolelta kohdistuen myöhemmin myös laskimoihin. Sen sijaan vastusvaltimoissa toleranssin kehittyminen on selvästi vähäisempää kuin muissa suonissa. Toleranssi kehittyi nopeasti 12–24 tunnin kuluessa yksilöllisesti, mutta se ilmenee lähes aina isosorbidi-5-mononitraattiannostuksella 50 mg x 3, mutta ei juuri annostuksella 20 mg x 2. Nitraattitoleranssin kehittyminen voidaan estää jaksottamalla annostus oireiseen vuorokauden aikaan.

Sydämen vajaatoimintapotilailla käytetyt annokset ovat suurempia kuin angina pectoris -potilailla, koska toleranssin kehittyminen vastusvaltimoissa on vähäisempää kuin muissa suonissa. Tärkeää on kuitenkin, että sydämen täyttöpaine ei laske liikaa ja toisaalta sepelvaltimoiden ahtopaine pysyy riittävänä. Vaikean vajaatoiminnan hoito tulisikin mieluummin aloittaa sairaalassa. Keski- ja vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa nitraattien on osoitettu myös parantavan potilaiden ennustetta käytettynä yhdessä hydraalatsiinin tai kaproprillin kanssa.

5.2. Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Isosorbidi-5-mononitraatti imeytyy suun kautta otettuna ohutsuolesta nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 60 minuutin kuluttua. Imeytyminen on lähes täydellistä ilman ensikierron metaboliaa.

Isosorbidi-5-mononitraatin rasituksensietoa parantava vaikutus angina pectoris -potilailla alkaa 1/2-1 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja kestää 8–10 tuntia.

Isosorbidi-5-mononitraatin vaikutukset verenkiertoon ja niistä johtuvat haittavaikutukset, kuten päänsärky, ovat suhteessa annokseen ja siten myös pitoisuuksiin plasmassa.

Isosorbidi-5-mononitraatin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä, alle 5 %. Jakautumistilavuus on 0,62 l/kg.

Metabolia ja eliminaatio

Suurin osa isosorbidi-5-mononitraatista denitroituu maksassa isosorbidiksi. Kaikki metaboliitit ovat farmakologisesti inaktiiveja. Isosorbidi-5-mononitraatista erittyy munuaisten kautta noin 20 % glukuronidina ja 30 % isosorbidina. Isosorbidi-5-mononitraatin kokonaispuhdistuma on noin 115-120 ml/min. Eliminaation puoliintumisaika on noin viisi tuntia. Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminta- tai maksakirroosipotilailla.

Biologinen hyötyosuus

Biologinen hyötyosuus on lähes 100 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Isosorbidi-5-mononitraatin kerta-annoksen LD₅₀ on hiirillä ja rotilla yli 500 mg/kg i.p. ja yli 1000 mg/kg p.o.

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

Kroonisen toksisuuden kokeissa ei todettu tilastollisesti merkitseviä haittavaikutuksia.

Karsinogeenisiä vaikutuksia ei havaittu hiirillä eikä rotilla annoksella 900 mg/kg/vrk eikä mutageenisia vaikutuksia lukuisissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa. Vaikutusta koiras- tai naarasrottien fertiilitettiin ei ilmennyt annoksella 500 mg/kg/vrk.

Sikiövaurioita tai kehityshäiriöitä ei todettu rotilla eikä kaniineilla annoksella 250 mg/kg/vrk. Rotilla annos 500 mg/kg/vrk lisäsi vähän, mutta tilastollisesti merkitsevästi, raskauden ja synnytyksen kestoa ja sikiöiden ja vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta sekä vähensi poikasten syntymäpainoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön laktoosi, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei sovellettavissa.

6.3 Kesto aika

Ismox 10 mg: 4 vuotta.

Ismox 20 mg: 5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ismox 10 mg: PVC/AL-läpipainopakkaus 100 tablettia.

Ismox 20 mg: PVC/AL-läpipainopakkaus 30 ja 100 tablettia.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erillistä käsittelyohjetta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Riemser Pharma GmbH
An der Wiek 7
DE-17493 Greifswald
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Ismox 10 mg: 12111

Ismox 20 mg: 9303

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ismox 10 mg: 18.12.1995/17.8.2000/5.1.2005

Ismox 20 mg: 2.7.1986/27.6.1995/17.8.2002/5.1.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.12.2018