

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isangina 20 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg isosorbidimononitraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 20 mg:n tabletti sisältää 151,7 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteinen tabletti, halkaisija 9 mm.

Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Koronaaritauti ja *angina pectoris* -kohtausten estohoito.

Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III–IV) erityisesti silloin, kun se johtuu sepelvaltimotaudista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus ja antotapa

Tabletit niellään puolitettuina tai kokonaisina nesteen kanssa.

Annostus suunnitellaan potilaan kliinisen vasteen mukaan. Potilaalle tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

Yksi tabletti kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa.

Jos potilas ottaa Isangina-tabletteja kahdesti vuorokaudessa, toinen annos on otettava 8 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos potilaan annos on yksi tabletti kolmesti vuorokaudessa, varmista, että nitraattien käyttöön tulee 12 tunnin tauko 24 tunnin välein.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Saataavilla ei ole mitään näyttöä, jonka vuoksi iäkkään potilaan annostusta olisi muutettava.

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Isangina-tablettien turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille nitroyhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Kardiogeeninen sokki (jos riittävää loppudiasistolista painetta ei voida ylläpitää sopivin menetelmin)
- Hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia
- Konstriktiivinen perikardiitti
- Sydämen tamponaatio
- Akuutti verenkiertohäiriö (sokki, kollapsi)
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 90 mmHg)
- Vaikea hypovolemia
- Nitraattihoidon aikana ei saa käyttää fosfodiesteriäasin estäjiä (esim. sildenafiliä, tadalafilia, vardenafiliä) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Nitraattihoidon aikana ei saa käyttää liukoista guanylaattisyklaasin stimulaattoria riosiguaattia (ks. kohta 4.5)
- Vaikea anemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Isangina-tabletteja saa käyttää vain erityistä varovaisuutta noudattaen lääkärin valvonnassa, jos potilaalla on

- matala sydämen täyttöpaine (esim. akuutin sydäninfarktin yhteydessä syntyneessä vasemman kammion vajaatoiminnassa). Systolisen verenpaineen alentamista alle tason 90 mmHg on vältettävä.
- *cor pulmonale*
- aortta- ja/tai hiippaläpän ahtauma
- mitraaliprolaksi
- sairaudet, joihin liittyy kallonsisäisen paineen suureneminen (toistaiseksi kuitenkin vain suurten nitroglyseriiniannosten annon laskimoon on todettu nostavan kallonsisäistä painetta entisestään)
- aivoverenvuoto ja aivoverenkiertohäiriöt
- ortostaattinen häiriö
- hypoksemia.

Isangina-tablettien vaikutus ei ala riittävän nopeasti, jotta niistä olisi hyötyä akuutin *angina pectoris* -kohtauksen hoidossa.

Toleranssin kehittymistä (tehon heikentymistä) on kuvattu. Samoin on kuvattu ristitoleranssin kehittymistä muita nitraattityyppisiä lääkkeitä kohtaan (ts. tehon heikentymistä, kun aikaisemmin on käytetty jotakin muuta nitraattilääkettä). Tehon heikkenemisen tai menettämisen estämiseksi on vältettävä suurten annostusten jatkuvaa käyttöä.

Methemoglobinemian mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joilla on methemoglobiinireduktaasin puute tai poikkeava hemoglobiinin rakenne.

Isangina-tabletteja ylläpitohoitona saaville potilaille on kerrottava, että he eivät saa käyttää fosfodiesteriäasin estäjiä (esim. sildenafiliä, tadalafilia, vardenafiliä) sisältäviä valmisteita. Isangina-hoitoa ei saa keskeyttää fosfodiesteriäasin estäjän (esim. sildenafilin, tadalafilin, vardenafilin) käytön ajaksi, koska *angina pectoris* -kohtauksen riski voi suurentua (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Hypoksemia

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on keuhkosairaudesta tai iskeemisestä sydämen vajaatoiminnasta johtuva hypoksemia ja ventilaatio-perfuusioepäsuhta.

Voimakkaan verisuonia laajentavan vaikutuksensa vuoksi Isangina voi lisätä perfuusiota huonosti ventiloituneilla alueilla pahentaen ventilaatio-perfuusioepäsuhtaa, mikä voi laskea entisestään valtimoveren happiosapainetta.

Alkoholin käyttöä tulee välttää Isangina-hoidon aikana, sillä se voi voimistaa Isanginan verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on avokulmaglaukooma. Silmänpainetta on seurattava tarkoin hoidon aikana.

Isangina-hoitoa ei saa aloittaa suurella annoksella etenkin, jos potilas ei ole tottunut nitraatteihin tai hänellä on verenkiertohäiriöitä. Hoidon alussa esiintyvän nitraattipäänsäryn voimakkuutta ja esiintymistiheyttä voidaan vähentää aloittamalla hoito pienin annoksin. Annos suurennetaan vähitellen halutulle tasolle.

Nitraattihoidon keskeyttäminen äkillisesti saattaa pahentaa *angina pectoris* -oireistoa, joten hoito on lopetettava vähitellen.

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainetta alentavat lääkkeet, kuten beetasalpaajat, kalsiumsalpaajat, vasodilataattorit, ACE:n estäjät, MAO-estäjät, jne. ja/tai alkoholi voivat samanaikaisesti käytettyinä voimistaa Isangina-tablettien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Neuroleptit ja trisykliset masennuslääkkeet voivat myös vaikuttaa samoin.

Isanginan ja ACE:n estäjien tai vasodilataattoreiden yhteiskäytössä saavutettava yhteisvaikutus voi olla toivottava (ks. kohta 4.1) ellei verenpainetta alentava vaikutus ole liiallinen, jolloin on syytä harkita yhden tai molempien lääkkeiden annoksen alentamista.

Isangina-tablettien verenpainetta alentava vaikutus lisääntyy, jos samanaikaisesti käytetään fosfodiesteriinin estäjiä, kuten sildenafiliä, tadalafilia tai vardenafiliaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Seurauksena voi olla hengenvaarallisia kardiovaskulaarisia komplikaatioita. Siksi Isangina-hoitoa saavat potilaat eivät saa käyttää fosfodiesteriinin estäjiä (esim. sildenafiliä, tadalafilia tai vardenafiliaa).

Isosorbidimononitraattia ei saa käyttää yhdessä liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorin riosiguaatin kanssa (ks. kohta 4.3), koska samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hypotensiota.

Raportoidut tapaukset viittaavat siihen, että Isangina-tablettien samanaikainen käyttö dihydroergotamiinin kanssa voi suurentaa dihydroergotamiinin pitoisuutta veressä ja voimistaa sen vaikutusta.

Saproteriini (tetrahydrobiopterini, BH4) on typpioksidisyntetaasin kofaktori. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä saproteriiniä sisältävää lääkevalmistetta samanaikaisesti kaikkien niiden aineiden kanssa, jotka aikaan saavat vasodilaation vaikuttamalla typpioksidin (NO) metaboliaan tai toimintaan, mukaan lukien klassiset NO-luovuttajat (kuten glyseryyliitrinitraatti (GTN), isosorbididinitraatti [ISDN], isosorbidi-5-mononitraatti [5-ISMN] ja muut).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoa isosorbidimononitraatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa annetut isosorbidimononitraattiannokset aina emolle toksisiin annoksiin asti eivät vaikuttaneet haitallisesti sikiöön. Raskaana oleville naisille ei ole kuitenkaan tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Koska eläimillä tehdyt tutkimukset eivät aina ennusta vastetta ihmisellä, Isangina-tabletteja saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä, ja vain lääkärin valvonnassa.

Imetys

Saatavilla olevat tiedot ovat puutteellisia eivätkä ole vakuuttavia, jotta voitaisiin arvioida lääkkeen imetyksen aikaisesta käytöstä lapselle aiheutuva vaara. Saatavilla olevien tietojen mukaan nitraatit erittyvät ihmisen rintamaitoon ja voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa imeväisikäisille. Ihmisen rintamaitoon erittyvän isosorbidimononitraatin määrää ei ole selvitetty. Tämän vuoksi varovaisuus on tarpeen annettaessa tätä ainetta imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Isangina voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn siinä määrin, että ajokyky tai koneiden käyttökyky heikkenee. Alkoholin samanaikainen käyttö voimistaa tätä vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset johtuvat Isangina-tablettien farmakodynaamisista vaikutuksista ja ovat suhteessa käytettyyn annokseen. Nitraattipäänsärky ja osa verenkiertoelimistöön kohdistuvista haittavaikutuksista vähenevät yleensä hoidon jatkuessa.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: 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).

Taulukko 1. Isosorbidimononitraatin käytön aikana havaitut haittavaikutukset

| MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
|---|---------------|--|-------------------|--|-------------------|-------------|
| Veri ja imukudos | | | | Methemoglobinemia, methemoglobiini-reduktaasin puutteen tai epänormaalin hemoglobiini-rakenteen yhteydessä | | |
| Immuunijärjestelmä | | | | | | Angioedeema |
| Psyykkiset haitat | | | | Levottomuus, sekavuus, unettomuus | | |
| Hermosto | Päänsärky | Heitehuimaus (myös posturaalinen), uneliaisuus | | Pyörtyminen, kallonsisäisen paineen nousu | | |
| Silmät | | | | Näköhäiriöt | | |
| Sydän | | Takykardia | Angina | Rytmihäiriöt | | |

| | | | | | | |
|---|--|------------------------------|---|---|----------|--------------------------------------|
| | | | <i>pectoris</i> -oireiden paheneminen | | | |
| Veri- suonisto | | Ortostaattinen hypotensio | Verenkiertoso kki (tähän liittyy joskus brady- arytmiaa ja pyörtymistä) | | | Hypotensio |
| Ruoansula- tuselimistö | | | Pahoinvointi, oksentelu | Vatsakipu, ripuli, suun kuivuminen | Närästys | |
| Iho ja ihon- alainen kudos | | | Allergiset ihoreaktiot (esim. ihottuma), ohimenevä kasvojen ja kaulan punoitus | Kutina, kalpeus, hikoilun lisääntyminen | | Eksfoliatii- vinen dermatiitti |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | | Lihassärky | | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | | Virtsaa- mis- vaivat, tiheä virtsaamis- tarve | | |
| Sukupuoli- elimet ja rinnat | | | | Impotenssi | | |
| Yleisoireet ja anto- paikassa todettavat haitat | | Astenia | | | | |
| Tutkimukset | | | | Silmän- sisäisen paineen nousu | | |

Orgaanisten nitraattien käytön yhteydessä on raportoitu vaikeita epänormaalien matalaan verenpaineeseen liittyviä vasteita, kuten pahoinvointia, oksentelua, levottomuutta, kalpeutta ja liiallista hikoilua.

Isangina-hoidon aikana voi esiintyä ohimenevää hypoksemiaa, koska verenvirtauksessa voi tapahtua suhteellista uudelleenjakautumista niillä alueilla, joissa keuhkorakkulatuuletus on heikentynyt. Tämä voi etenkin sepelvaltimotautipotilailla johtaa sydänlihaksen hypoksiaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

4.9 Yliannostus

Eläimistä saatu kokemus

Rotilla havaittiin huomattavaa kuolleisuutta oraalisella annoksella 1 965 mg/painokilo ja hiirillä oraalisella annoksella 2 581 mg/painokilo.

Kokemus ihmisellä

Oireet

- verenpaineen lasku ≤ 90 mmHg
- kalpeus
- hikoilu
- heikko pulssi
- takykardia
- posturaalinen huimaus
- päänsärky
- astenia
- heitehuimaus
- pahoinvointi
- oksentelu
- ripuli.
- Methemoglobinemiaa on raportoitu muita orgaanisia nitraatteja saavilla potilailla. Isosorbidimononitraatin biotransformaation aikana vapautuu nitriitti-ioneja, jotka voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa ja syanoosia. Näitä seuraa takypnea, ahdistuneisuus, tajunnanmenetys ja sydänpysähdys. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että isosorbidimononitraatin yliannostus saattaa aiheuttaa tämän haittareaktion.
- Hyvin suuria annoksia käytettäessä kallonsisäinen paine voi kohota. Tämä voi aiheuttaa aivoihin liittyviä oireita.

Yleiset hoitotoimenpiteet

- Lopeta lääkkeen ottaminen
- Yleiset toimenpiteet, jos potilaalle ilmaantuu nitraatin käyttöön liittyvää hypotensiota
 - potilas on asetettava makuuasentoon pää alas ja jalat kohotettuina
 - lisähapen anto
 - plasmatilavuuden lisääminen (nestehoito laskimoon)
 - spesifinen sokin hoito (potilas lähetettävä tehohoitoyksikköön).

Erityiset hoitotoimenpiteet

- Verenpaineen nostaminen, jos verenpaine on hyvin matala
- Lisälääkitys noradrenaliinihydrokloridilla tai muilla vasokonstriktoreilla. Adrenaliinin käyttö tässä tilanteessa aiheuttaa todennäköisesti enemmän haittaa kuin hyötyä.
- Methemoglobinemian hoito
 - valitun methemoglobiinia pelkistävän aineen käyttö (C-vitamiini, metyleenisini tai toluidiinisini)
 - hapen anto (jos tarpeen)
 - ventilaatiohoidon aloittaminen
 - hemodialyysi (jos tarpeen)
- Elvytystoimenpiteet.

Jos potilaalle ilmaantuu hengitys- tai sydänpysähdykseen viittaavia merkkejä, aloita elvytystoimenpiteet välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Orgaaniset nitraatit, ATC-koodi: C01DA14.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Isosorbidimononitraatti relaxoi verisuonten sileää lihaskudosta, jolloin verisuonet laajenevat. Isosorbidimononitraatti relaxoi sekä ääreisvaltimoita että -laskimoita. Ääreislaskimoiden relaxoituminen edistää veren kertymistä laskimoihin ja vähentää laskimopaluuta, jolloin sydänkammioiden loppudiasistolinen paine ja tilavuus (esikuormitus) pienenevät. Isosorbidimononitraatin vaikutus valtimoihin ja suuremmilla annostuksilla pikkuvaltimoihin (arterioleihin) vähentää ison verenkierron ääreisvastusta (sydämen jälkikuormitusta). Tämä puolestaan vähentää sydämen työmäärää.

Vaikutukset sekä sydämen esi- että jälkikuormitukseen vähentävät sydämen hapenkulutusta. Lisäksi verenvirtausta voidaan isosorbidimononitraatin avulla uudelleenohjata subendokardiaalisille alueille, silloin kun sepelvaltimoverenkierto on osittain tukossa valtimonkovettumisvaurioiden vuoksi. Tämä vaikutus perustuu suurten sepelvaltimoiden selektiiviseen laajenemiseen. Nitraatit laajentavat rinnakkaisvaltimoita, mikä voi parantaa verenvirtausta ahtauman takaisessa sydänlihaksessa. Nitraatit laajentavat myös eksentrisiä ahtaumia, sillä nitraatit pystyvät kumoamaan mahdollisesti konstriktiivisia tekijöitä, jotka vaikuttavat ahtaautuneen sepelvaltimon sileän lihaskudoksen vielä jäljellä olevaan komplianssiin. Nitraateilla voidaan laukaista myös sepelvaltimospasmeja.

Nitraattien on osoitettu parantavan kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien hemodynaamiikkaa levossa ja rasituksessa. Tässä edullisessa vaikutuksessa on mukana useita mekanismeja, mm. läppävuodon väheneminen (koska sydänkammiot laajenevat vähemmän) ja sydänlihaksen hapentarpeen väheneminen.

Sydämen hapentarvetta vähentämällä ja hapensaantia lisäämällä sydänlihaksen vaurioalue jää pienemmäksi. Siksi isosorbidimononitraatista voi olla hyötyä osalle sydäninfarktipotilaista.

Isosorbidimononitraatti vaikuttaa myös muihin elinjärjestelmiin; se mm. relaxoi keuhkoputkien, ruoansulatuselimistön sekä sappi- ja virtsateiden sileää lihaskudosta. Myös kohdun sileän lihaskudoksen relaxoitumista on ilmoitettu.

Vaikutusmekanismi

Muiden orgaanisten nitraattien tavoin isosorbidimononitraatti luovuttaa typpioksidia (NO). Typpioksidi relaxoi verisuonten sileää lihaskudosta stimuloimalla guanylaattisykloasi, jolloin syklisen guanosinimonofosfaatin (cGMP) pitoisuus soluissa suurenee. Tämä stimuloi cGMP:stä riippuvaista proteiinkinaasia, jolloin sileiden lihassolujen eri proteiinien fosforylaatio muuttuu. Viime kädessä myosiinien kevytketju defosforyloituu ja sileän lihaskudoksen jänteys vähenee.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu isosorbidimononitraatti imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Isangina 10 mg:n, 20 mg:n tai 40 mg:n biologinen hyötöosuus on 90–100 %. Depotvalmisteiden biologinen hyötöosuus on 80–90 % verrattuna tablettiin, josta vaikuttava aine vapautuu heti. Ruokailu ei vaikuta imeytymiseen merkittävästi.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on noin 50 litraa, mikä kertoo isosorbidimononitraatin jakautuvan pääasiassa elimistön kokonaisvesitilaan.

Biotransformaatio

Isosorbidimononitraatti metaboloituu laajalti typpioksidiksi ja isosorbidiksi, joista ensimmäinen on aktiivinen ja jälkimmäinen inaktiivinen metaboliitti. Isosorbidimononitraatti ja isosorbidi erittyvät hyvin pieninä määrinä munuaisteitse.

Suurin pitoisuus plasmassa (C_{\max}) saavutetaan noin yhden tunnin kuluttua Isangina-valmisteeseen (10 mg, 20 mg tai 40 mg) antamisesta.

Isangina 25 mg, 50 mg ja 100 mg kapselit sisältävät pellettejä, jotka vapauttavat annoksesta 30 % heti ja 70 % hitaasti.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 4–5 tuntia.

Potilaiden ominaisuudet

Näytön perusteella terveiden tutkittavien ja kroonista stabiilia rasisusrintakipua sairastavien plasmaprofiilit ovat samankaltaiset.

Isosorbidimononitraatti voidaan poistaa elimistöstä dialyysillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Eri tavoin annetun isosorbidimononitraatin akuuttia toksisuutta on selvitetty hiirillä ja rotilla, ja tulosten mukaan akuutti toksisuus on vähäistä (suun kautta annossa LD_{50} noin 2 000–2 500 mg/painokilo).

Krooninen toksisuus

Pitkäaikaistoksisuutta on tutkittu 78 viikkoa rotilla ja 52 viikkoa koirilla. Ensimmäiset toksiset reaktiot ilmenivät koirilla annoksella 90 mg/painokilo ja rotilla annoksella 405 mg/painokilo. Suositusannostus ihmiselle on 20–30 mg/vrk, joten terapeuttista indeksia voidaan pitää suurena.

Lisääntymistutkimukset

Vaikutuksia hedelmällisyyteen ja lisääntymiseen on tutkittu kahdella rottasukupolvella, teratogeenisuutta on tutkittu rotilla ja kaniineilla ja peri-/postnataalisia vaikutuksia on tutkittu rotilla. Näissä tutkimuksissa käytetyt annostukset olivat yleensä suuria, ja suurin annos aiheutti emolle toksisia vaikutuksia. Isosorbidimononitraatilla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia.

Mutageenisuus

Isosorbidimononitraatin mahdollista mutageenisuutta on tutkittu eri tavoin sekä *in vitro* että *in vivo* (Amesin testi, ihmisen ääreisverenkierron lymfosyytit, rotan ja hamsterin luuydin, V79-testi, sisarkromatidivaihdostesti). Koska kaikista näistä testeistä saatiin negatiivinen tulos, mutageenisuusriskiä ihmiselle pidetään pienenä.

Karsinogeenisuus

Isosorbidimononitraatilla ei osoitettu neoplastisia vaikutuksia pitkäkestoisissa toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla eikä erityisessä rotille tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa (125 vk / urokset ja 138 vk / naaraat). Karsinogeenisuusriskiä ihmiselle voidaan siis pitää pienenä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Talkki

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Perunatärkkelys

Mikrokiteinen selluloosa

Alumiinistearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Sisäpakkaukset: PP/PP- tai PP/Al-läpipainopakkaus.

30 ja 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxemburg

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9321

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.8.1986
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.8.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.10.2017