

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ismox Depot 40 mg depottabletti.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Ismox Depot -tabletti sisältää 40 mg isosorbidi-5-mononitraattia.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti. Valkoinen, pyöreä, päällystetty tabletti, halkaisija 6,5–7,0 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi Ismox Depot 40 mg:n depottabletti päivässä aamuisin tai iltaisin. Tabletti on nieltävä kokonaisena.

Potilailla, joiden nitraattitarpeet ovat suuremmat, annos voidaan nostaa 1 depottablettiin kahdesti päivässä (vastaa 80 mg:aa isosorbidimononitraattia). Päivittäisen annoksen ollessa 2 x 1 depottablettiä (80 mg isosorbidimononitraattia) toinen annos on otettava viimeistään 6 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen, jotta lääkevalmiste saavuttaisi täyden tehonsa.

Potilaiden, jotka eivät ole tottuneet nitraatteihin, on nitraattipäänsäryn minimoimiseksi suotavaa aloittaa hoito pienin annoksin Ismox 10 mg:n tai 20 mg:n tableteilla lisäämällä annosta vähitellen halutulle tasolle ja siirtyä tämän jälkeen Ismox 40 mg:n depottablettiin.

Toleranssin kehittymisen vähentämiseksi depottabletit tulee ottaa kerran päivässä tai tulee muuten varmistaa, että vuorokaudessa on ”nitraattivapaa” jakso.

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

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 lääkehoidon keston. Jos hoito lopetetaan, lopetuksen on tapahduttava asteittain eikä äkillisesti, sillä rebound-ilmioitä 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 vastapulsaatiolla
- akuutti sydäninfarkti, ellei matalaa kammioiden täyttöpainetta ole korjattu
- oikean kammion infarktin akuutti vaihe
- obstruktiivinen kardiomyopatia
- aortta- tai mitraaliläppästennoosi
- vaikea anemia
- vaikea hypovolemia.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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-mononitraattihoidoa 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 tabl.).

Annosta suurennetaan vähitellen halutulle hoitotasolle ja siirrytään tämän jälkeen Ismox Depot 40 mg:n depottabletteihin.

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.

Päivittäin annetaan yksi Ismox Depot 40 mg depottabletti, joko aamulla tai illalla. Tarvittaessa annoksia voidaan antaa kahdesti vuorokaudessa. Tällöin toinen annos on otettava viimeistään 6 tunnin kuluttua ensimmäisen annoksen ottamisesta.

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) fosfodiesteriäsi 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. Fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n estäjien käyttö Ismox-hoidon aikana on siksi vasta-aiheinen. Potilaita on informoitava tästä mahdollisesti henkeä uhkaavasta yhteisvaikutuksesta. Jos fosfodiesteriäsi-5:n estäjä on jo otettu, isosorbidi-5-mononitraatin ottaminen seuraavien 24 tunnin aikana on vasta-aiheista.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on hypotyreoosi, 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 fruktoosi-intoleranssi, harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiin puutos, 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 hypertensiivistä vaikutusta. Neuroleptien, trisyklisen antidepressanttien tai sepropretiinin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa isosorbidi-5-mononitraatin hypotensiivistä vaikutusta.

Koska fosfodiesteriäsi 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 sildenafilin (Viagra[®]), tadalafilin (Cialis[®]), tai vardenafiilin (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 imeytys

Raskaus

Eläinkokeissa isosorbidi-5-mononitraatilla ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia. Sikiotoksisuutta 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 tehty 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 haittavaikutuksista 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					
nitraattipäänsä rky		levottomuus,ss ekavuus, unettomuus, näköhäiriöt, kallon paineen nousu			
Verisuonisto					
	hypotensio (etenkin pystyasennossa) johon saattaa liittyä refleksitaky- kardia, ihottuma, huimaus, ja heikkouden tunne; vähenevät hoidon jatkuessa	verenpaineen laskun aiheuttama kollapsi ja pyörtyminen (saattavat liittyä bradykardiaan , rytmihäiriöt, angina pectoriksen vaikeutu- minen veren- paineen laskiessa			vaikeat hypotensiiviset vasteet, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, levottomuus, kalpeus ja hyperhidroosi

		liiallisesti, ohimenevä hypoksemia verenkierron uudelleenjakautumisen seurauksena.			
Ruoansulatuselimistö					
	pahoinvointi, oksentelu	vatsakipu, ripuli, närästys			
Iho ja ihonalainen kudos					
			allerginen ihottuma, kutina	hilseilevä dermatiitti	
Munuaiset ja virtsatiet					
		virtsaamisvaihat, tihentynyt virtsaamistarve, impotenssi			
Silmät					
		silmänpaineen nousu			
Veri ja imukudos					
					methemoglobinemia, 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 ja aiheuttaa 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 vasodilaattorit / orgaaniset nitraatit.
ATC-koodi: C01DA14.

Isosorbidi-5-mononitraatin vaikutusmekanismin 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 jälkikuormitusta 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-aldosteronijärjestelmän aktivoitua. Nitraattien aiheuttama perifeerisen vastuksen väheneminen lisää merkittävästi sydämen ejektiofraktiota, isku- ja minuuttivolyymiä 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 kehittyä nitraattitoleranssi, jolloin 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 kehittyä 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 tulisi aloittaa sairaalassa. Keskvaikeassa ja vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa nitraattien on osoitettu myös parantavan potilaiden ennustetta käytettynä yhdessä hydraalatsiinin tai kaproprillin kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Ismox Depot 40 mg:n depottabletista vapautuu ensimmäisen tunnin kuluessa 25–50 % ja viiden tunnin kuluessa yli 80 % isosorbidi-5-mononitraatista *in vitro*.

Imeytyminen tapahtuu ohutsuolessa ja paksusuolen alkuosassa. Ensikierron metaboliaa ei ole. Huippupitoisuus seerumissa, noin 510 ng/ml, saavutetaan 2-4 tunnin kuluttua Ismox Depot 40 mg:n depottabletin annosta. Terapeuttinen pitoisuus säilyy noin 15 tuntia.

Lääkkeen vaikutus alkaa noin 20 minuuttia tabletin nauttimisen jälkeen. 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

Isosorbidi-5-mononitraatin absoluuttinen hyötyosuus depottableteista on vähintään 85 %.

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 ole todettu tilastollisesti merkitseviä haittavaikutuksia.

Karsinogeenisia 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

Tabletin ydin: Vedetön laktoosi, povidoni, montanglykolivaha, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti. Sokeripäällyste: Metakrylaattipolymeeri (Eudragit E 12.5), talkki, sakkaroosi, kaoliini, makrogoli 35000, titaanidioksidi (väriaine, E171), povidoni, nestemäinen glukoosi, montanglykolivaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei sovellettavissa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/AL-läpipainopakkaus 100 tablettia.

6.6 Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet

Tabletit on nieltävä kokonaisina runsaan nesteen kera.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11438

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.4.1994/10.6.1999/5.1.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.12.2018