

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.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Sisältää 20 mg vedetöntä laktoosia, 33,5 mg sakkaroosia, 1,8 mg nestemäistä glukoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

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. Sydäninsuffisienssin 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 × 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 läkehoidon 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 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, tadalafil ja vardenafili 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 infusiona.

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 annosin (Ismox 10 mg tai 20 mg tabl.).

Annosta suurennetaan vähitellen halutulle hoitotasolle ja siirytään 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 aktiveettinsa johdosta (cGMP:n hajoamisen estäminen) fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n estäjät, sildenafili, tadalafil, ja vardenafiili, 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 laktaasiinpuutos, 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 hypotensiivistä vaikutusta. Neuroleptien, trisyklisten antidepressanttien tai sepropretiin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa isosorbidi-5-mononitraatin hypotensiivistä vaikutusta.

Koska fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n estäjät, sildenafili, tadalafil, ja vardenafiili mukaan lukien, lisäävät orgaanisten nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta, on niiden käyttö Ismox-hoidon aikana vasta-aiheinen. Jos potilas kuitenkin on ottanut sildenafilia, tadalafilia, tai vardenafiilia (Levitra®), Ismoxin käyttö 24 tunnin kuluessa sildenafiliin, tadalafiliin, tai vardenafiilin 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 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 (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hermosto					
nitraattipäänsärky		levottomuus, sekavuus, unettomuus, näköhäiriöt, kallon paineen nousu			

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 esiintyvyyden arviointiin)
Verisuonisto					
	hypotensio (etenkin pystyasennossa) johon saattaa liittyä refleksitakykardia, ihottuma, huimaus, ja heikkouden tunne; vähenevät hoidon jatkuessa	verenpaineen laskun aiheuttama kollapsi ja pyörtyminen (saattavat liittyä bradykardiaan), rytmihäiriöt, angina pectoriksen vaikeutuminen verenpaineen laskiessa liiallisesti, ohimenevä hypoksemia verenkierron uudelleenjakautumisen seurauksena.			vaikeat hypotensiiviset vasteet, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, levottomuus, kalpeus ja hyperhidroosi
Ruoansulatuselimistö					
	pahoinvointi, oksentelu	vatsakipu, ripuli, närästys			
Iho ja ihonalainen kudos					
			allerginen ihottuma, kutina	hilseilevä dermatiitti	
Munuaiset ja virtsatiet					
		virtsaamisvaivat, tihentynyt virtsaamistarve, impotenssi			
Silmät					
		silmänpaineen nousu			

Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
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 lääkevalmisteen 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

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. Valtimepuolella vaikutus on selvän 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 sympatikotonian 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 kehittyy nitraattitoleranssi, jolloin nitraattien vaikutus heikkenee. Toleranssi syntyy asteittain, se alkaa ensin valtimepuolelta kohdistuen myöhemmin myös laskimoihin. Sen sijaan vastusvaltimoissa toleranssin kehittyminen on selvästi vähäisempää kuin muissa suonissa. Toleranssi kehittyy nopeasti 12–24 tunnin kuluessa yksilöllisesti, mutta se ilmenee lähes aina isosorbidi-5-mononitraattiannostuksella 50 mg × 3, mutta ei juuri annostuksella 20 mg × 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. Keskvaikeassa ja vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa nitraattien on osoitettu myös parantavan potilaiden ennustetta käytettynä yhdessä hydraalatsiinin tai kapropruulin kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Ismox Depot 40 mg:n depottabletista vapautuu ensimmäisen tunnin kuluessa 25–45 %, 70–90 % kuudessa tunnissa ja vähintään 80 % 12 tunnin sisällä 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.

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 fertiiliteettiin 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, titaaniidioksidi (väriaine, E 171), povidoni, nestemäinen glukoosi, montanglykolivaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/AL-läpipainopakkaus 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut hävittämisohjeet

Tabletit on nieltävä kokonaisina runsaan nesteen kera.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11438

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25 huhtikuu 1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5 tammikuu 2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.04.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ismox Depot 40 mg depottablett.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Ismox Depot-tablett innehåller 40 mg isosorbid-5-mononitrat.

Hjälpämnen med känd effekt

Innehåller 20 mg vattenfri laktos, 33,5 mg sackaros, 1,8 mg flytande glykos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett. Vit, rund, dragerad tablett, diameter 6,5–7,0 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylaktisk behandling av angina pectoris-anfall. Svår hjärtsvikt (NYHA-klass III–IV), i synnerhet när hjärtsvikten orsakas av kranskärslsjukdom. Behandlingen av hjärtinsufficiens bör i regel inledas på sjukhus.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En Ismox Depot 40 mg depottablett dagligen på morgonen eller kvällen. Tabletten ska sväljas hel.

För patienter som har större nitratbehov kan dosen höjas till 1 depottablett två gånger dagligen (motsvarar 80 mg isosorbidmononitrat).

Om den dagliga dosen är 2 x 1 depottabletter (80 mg isosorbidmononitrat) ska den andra dosen tas senast 6 timmar efter den första dosen för att läkemedlet ska nå full effekt.

För att undvika nitrathuvudvärk rekommenderas patienter som inte är vana vid nitrater att inleda behandlingen med låga doser av Ismox 10 mg eller 20 mg tabletter och gradvis höja dosen till önskad nivå. Därefter kan patienterna övergå till Ismox 40 mg depottabletter.

För att minska utvecklingen av tolerans ska depottabletterna tas en gång per dag eller så ska det på annat sätt säkerställas att det finns en ”nitratfri” period under dygnet.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för isosorbidmononitrat för barn har inte fastställts.

Äldre

Det finns inga bevis som tyder på ett behov att justera dosen. Försiktighet kan dock vara nödvändig hos äldre patienter som har konstaterats vara känsliga för effekterna av blodtryckssänkande läkemedel.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Dosen behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion eller leverscirros.

Administreringsätt

Tabletterna ska tas hela (inte tuggas) tillsammans med en tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten).

Behandlingen inleds med en låg dos och titreras långsamt upp till den behövliga mängden.

Den behandlande läkaren bestämmer behandlingstiden. Om behandlingen avslutas ska det ske gradvis och inte abrupt, eftersom rebound-effekt inte kan uteslutas.

4.3 Kontraindikationer

Isosorbidmononitrat får inte användas i följande fall:

- överkänslighet mot den aktiva substansen (isosorbidmononitrat) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra organiska nitrater
- kraftig hypotoni (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- cirkulationskollaps, chock
- kardiogen chock, om inte ett tillräckligt diastoliskt artärtryck kan upprätthållas t.ex. med inotropa läkemedel eller kontrapulsation
- akut hjärtinfarkt, om inte det låga ventrikulära fyllnadstrycket har korrigerats
- akut fas av infarkt i höger kammare
- obstruktiv kardiomyopati
- aorta- eller mitralklaffstenos
- svår anemi
- svår hypovolemi.

Samtidig användning av Ismox och fosfodiesteras typ 5-hämmare, inklusive sildenafil, tadalafil och vardenafil, är kontraindicerad.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som har lågt blodtryck eller kan vara hypovolemiska, eftersom också låga doser kan orsaka svår hypotoni särskilt i upprätt läge. Behandlingen av dessa patienter bör i regel inledas på sjukhus. Hypotoni behandlas genom liggande ställning, upphöjda ben och vid behov intravenös rehydrering. Hypotoni kan vara förknippad med paradoxal bradykardi. Då ges dessutom atropin intravenöst och/eller dopamin som infusion.

Försiktighet ska iakttas om patienten har cirkulationsstörningar i hjärnan, benägenhet för ortostatisk hypotoni, cor pulmonale och hypoxemi eller mitralprolaps.

Medan isosorbidmononitrat ges kan övergående hypoxemi förekomma, eftersom det kan ske en relativ omfördelning av blodflödet i de områden där den alveolära ventilationen har försvagats. Detta kan i synnerhet hos patienter med kranskärslsjukdom orsaka hypoxi i hjärtmuskeln.

Ökning av ögontrycket är möjlig hos glaukompatienter.

Behandlingen med isosorbid-5-mononitrat ska inte inledas med en hög dos framför allt när det gäller patienter som inte är vana vid nitrater eller har cirkulationsstörningar.

Graden och frekvensen för nitrat huvudvärk som förekommer i början av behandlingen kan minskas genom att inleda behandlingen med låga doser (Ismox 10 mg eller 20 mg tabl.).

Dosen höjs gradvis till önskad behandlingsnivå och därefter övergår man till Ismox Depot 40 mg depottabletter.

I varje fall ska behandlingen avslutas gradvis för att undvika förvärrad angina pectoris-smärta och rytmrubbningar.

Utvecklingen av tolerans (försvagad effekt) har beskrivits. Även korstolerans med andra

nitratföreningar har beskrivits. För att förhindra försvagad eller förlorad effekt ska kontinuerlig användning av höga doser undvikas.

En Ismox Depot 40 mg depottablett ges dagligen, antingen morgon eller kväll. Vid behov kan doser ges två gånger dagligen. Då ska den andra dosen tas senast 6 timmar efter den första dosen.

Höjning av dosen och/eller förändringar i doseringsintervallet kan leda till försvagad eller förlorad effekt.

Eventuell methemoglobinemi ska övervakas hos patienter som har brist på methemoglobinreduktas eller onormal hemoglobinstruktur.

Försiktighet ska iaktas när läkemedlet ges till patienter med konstriktiv perikardit, hjärttamponation eller förhöjt intrakraniellt tryck.

På grund av den farmakologiska aktiviteten (hämning av nedbrytningen av cGMP) effektiviserar fosfodiesteras typ 5-hämmare, inklusive sildenafil, tadalafil och vardenafil, den blodtryckssänkande effekten av organiska nitrater, vilket kan leda till allvarlig hypotoni som ofta inte svarar på behandling. Användning av fosfodiesteras typ 5-hämmare under behandling med Ismox är därför kontraindicerad. Patienterna ska informeras om denna möjliga livshotande interaktion. Om fosfodiesteras-5-hämmare redan har tagits, är det kontraindicerat att ta isosorbid-5-mononitrat inom de följande 24 timmarna.

Försiktighet ska iaktas i fråga om patienter som har hypotyreos, näringsrubbnings svårt nedsatt njur- eller leverfunktion, hypotermi eller som haft en hjärtinfarkt under den senaste tiden samt patienter som redan tar blodtryckssänkande läkemedel eller något annat läkemedel (se avsnitt 4.5).

Isosorbidmononitrat lämpar sig inte för behandling av ett akut angina pectoris-anfall eller akut hjärtinfarkt.

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, galaktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Isosorbid-5-mononitrat kan öka den hypotensiva effekten av blodtryckssänkande läkemedel såsom vasodilatorer, kalciumkanalblockerare, ACE-hämmare, betablockerare, diuretika eller andra blodtryckssänkande läkemedel. Samtidig användning av neuroleptika, tricykliska antidepressiva eller saptopretin kan förstärka den hypotensiva effekten av isosorbid-5-mononitrat.

Eftersom fosfodiesteras typ 5-hämmare, inklusive sildenafil, tadalafil och vardenafil, ökar den blodtryckssänkande effekten av organiska nitrater är användningen av dessa under behandling med Ismox kontraindicerad. Om patienten emellertid har tagit sildenafil, tadalafil eller vardenafil, är användning av Ismox inom 24 timmar efter intag av sildenafil, tadalafil eller vardenafil kontraindicerad.

Samtidig användning av alkohol kan orsaka kraftig hypotoni och svimning.

ACE-hämmare, i synnerhet kaptopril, minskar utvecklingen av nitratolerans.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier med isosorbid-5-mononitrat har inte visat teratogena effekter. Fostertoxicitet har observerats vid doser som varit toxiska för honråttan. Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier om användning av läkemedlet under graviditet hos människa.

Säkerheten vid användning under graviditet har inte fastställts. Därför får läkemedlet användas endast om behandlingen bedöms som nödvändig och fördelen med behandlingen för modern överväger den

potentiella risken för barnet.

Amning

Det är okänt om isosorbid-5-mononitrat utsöndras i bröstmjolk.

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier om användning av läkemedlet under amning hos människa.

Säkerheten vid användning under amning har inte fastställts. Därför ska läkemedlet användas endast om behandlingen bedöms som nödvändig och fördelen med behandlingen för modern överväger den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om inverkan av isosorbid-5-mononitrat på människans fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens reaktion på läkemedlets effekt ska säkerställas innan patienten framför fordon eller använder maskiner. Användning av läkemedlet kan försämra patientens reaktionsförmåga i synnerhet i början av behandlingen, när dosen höjs eller när läkemedlet byts ut till ett annat. Det är inte känt att läkemedlet skulle försämra prestationsförmågan i trafiken eller vid andra uppgifter som kräver uppmärksamhet om den terapeutiska balansen är god.

4.8 Biverkningar

Största delen av biverkningarna beror på läkemedlets farmakodynamiska effekter, vars styrka står i proportion till dosen.

I början av behandlingen förekommer huvudvärk hos 25 % av patienterna. Detta beror på isosorbid-5-mononitrats vasodilaterande effekt och huvudvärken går i regel över efter några dagars behandling.

Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet					
nitrat huvudvärk		rastlöshet, förvirring, sömnlöshet, synstörningar, ökat intrakraniellt tryck			
Vaskulära sjukdomar					
	hypotoni (i synnerhet i upprätt läge), vilken kan vara förknippad med reflyktarykardi, hudutslag, yrsel och svaghetskänsla; minskar i takt med att behandlingen fortskrider	kollaps och svimning orsakad av blodtryckssänkning (kan ha anknytning till bradykardi), rytmrubbningar, förvärrad angina pectoris vid överdriven blodtryckssänkning, övergående hypoxemi som			svåra hypotensiva svar, inklusive illamående, kräkningar, rastlöshet, blekhet och hyperhidros

		en följd av omfördelning av blodcirkulationen.			
Magtarmkanalen					
	illamående, kräkningar	buksmärta, diarré, halsbränna			
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad					
			allergiskt hudutslag, klåda	fjällande dermatit	
Njur- och urinvägssjukdomar					
		urineringsbesvär, ökat urineringsbehov, impotens			
Ögon					
		förhöjt ögontryck			
Blodet och lymfsystemet					
					methemoglobine mi, i synnerhet hos patienter med brist på methemoglobinreduktas eller patienter med diaforasbrist och onormal hemoglobinstruktur

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Storleken på en dos som orsakar livsfara för människor är inte känd. Hos råttor orsakar en dos på 2 g/kg och hos möss en dos på 3 g/kg dödsfall.

Symtom

Symtom på överdosering är hypotoni (förknippad med störning i den ortostatiska regleringen), reflex takykerdi, varm och rodnande hud, huvudvärk, palpitation, asteni, yrsel, stupor, illamående, kräkningar, diarré och svimning. Höga doser kan orsaka methemoglobinemi, som på grund av nitritjonerna är förknippad med cyanos, dyspné och takypné. Mycket höga doser kan öka det intrakraniella trycket och orsaka förvirring, neurologiska störningar och kräkningar.

Vid kronisk överdosering har en ökning av methemoglobinnivåerna uppmätts; det finns olika

uppfattningar om den kliniska betydelsen av detta.

Behandling

Det finns inget specifikt motgift mot nitrater, utan behandlingen av överdosering är symtomatisk. Dialys är inte till någon nytta.

Genom ventrikelsköljning och medicinskt kol som ges efter sköljningen försöker man förhindra att läkemedel som ännu inte absorberats tas upp av kroppen.

En patient med hypotoni placeras i liggande läge och patientens ben lyfts upp. En patient med svår hypotoni får dessutom vätska intravenöst i form av fysiologisk koksaltlösning och vid behov i form av plasmavolympökare.

En patient med bradykardi får atropin intravenöst och vid behov dessutom dopamin eller noradrenalin som infusion. Användning av adrenalin rekommenderas inte.

Vid methemoglobinemi kan följande antidoter användas beroende på svårighetsgraden:

1. C-vitamin:
1 g oralt eller som natriumsalt intravenöst (i.v.)
2. Metylenblått:
Högst 50 ml 1-procentig metylenblåttlösning intravenöst (i.v.)
3. Toluidinblått:
Till en början 2–4 mg/kg kroppsvikt, ovillkorligen endast intravenöst; vid behov kan 2 mg/kg kroppsvikt ges upprepade gånger med 1 timmes intervall.
4. Syrgasbehandling, hemodialys, blodbyte.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: kärlvidgande medel vid hjärtsjukdomar/organiska nitrater
ATC-kod: C01DA14.

Verkningsmekanismen för isosorbid-5-mononitrat anses vara samma som för övriga organiska nitrater: relaxation av blodkärlens glatta muskulatur. Det primära verkningsstället är blodkärlens glatta muskulatur, men dessutom slappnar den av den glatta muskulaturen i luftrören, magtarmkanalen, gall- och urinvägarna samt livmodern. Det minskar också adhesionen och aggregationen av trombocyter.

Nitraterna bildar kväveoxid (NO) i blodkärlens endotel. Det transporteras in i blodkärlens glatta muskelceller, där det aktiverar guanylatcyklas. Detta omvandlar guanosintrifosfat till cykliskt guanosinmonofosfat (GMP), vars effekt får den glatta muskulaturen att slappna av.

Nitraternas vasodilaterande effekt är störst vid dysfunktion av endotelet, såsom ateroskleros, diabetes och hyperkolesterolemi, då blodkärlens egen fysiologiska kväveoxidproduktion är minskad.

Nitraterna minskar hjärtats arbete och syreförbrukning genom att minska både pre- och afterload och å andra sidan ökar hjärtmuskeln syreupptag genom att öka kranskärslödet. Effekten är som störst i venerna – när venerna utvidgas, minskar blodåterflödet till hjärtat och hjärtats fyllnadstryck, belastningen i dess väggar, dess storlek och syreförbrukning minskar. I artärerna är effekten mest uppenbar i de medelstora artärerna, såsom kransartärerna. Nitrater hämmar den allmänna sammandragningsbenägenheten av kransartärerna vid kranskarlsjukdom och öppnar deras förgreningar. När belastningen i väggarna minskar, förbättras den subendokardiella blodcirkulationen. Vid högre doser utvidgar nitraterna också arteriolerna, varvid blodtrycket minskar och hjärtats slagfrekvens ökar reflektoriskt hos normala personer. Det perifera motståndet är förhöjt vid hjärtsvikt efter aktivering av sympatikoton och renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Det minskade perifera motståndet som nitraterna orsakar ökar betydligt hjärtats ejectionsfraktion, slagvolym, minutvolym och vävnadsperfusion utan att ha en stor effekt på blodtrycket eller hjärtats slagfrekvens. Om inte preload (hjärtats fyllnadstryck) sjunker för mycket, förbättras prestationsförmågan, och sänkningen i lungvenstrycket minskar andnöden.

Vid användning av höga doser utvecklas nitratolerans, varvid nitraternas effekt försvagas. Utvecklingen av tolerans sker gradvis, först på artärsidan och sedan på vensidan. I resistensartärer utvecklas tolerans i klart mindre utsträckning än i andra blodkärl. Toleransen utvecklas snabbt inom 12–24 timmar individuellt, men uppträder nästan alltid med en dosering av isosorbid-5-mononitrat på 50 mg x 3, men knappt alls med en dosering på 20 mg x 2. Utvecklingen av nitratolerans kan hämmas genom att ta dosen under en symtomatisk tid på dygnet.

Doser som används hos patienter med hjärtsvikt är högre än doser som används hos patienter med angina pectoris, eftersom tolerans utvecklas i mindre utsträckning i resistensartärer än i andra blodkärl. Det är dock viktigt att hjärtats fyllnadstryck inte sjunker för mycket och att kranskärlens tryck förblir adekvat. Behandlingen av svår hjärtsvikt bör därför helst inledas på sjukhus. Nitrat har också påvisats förbättra patientens prognos vid medelsvår och svår hjärtsvikt när de använts tillsammans med hydralazin och kaptopril.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Ismox Depot 40 mg depottablett frisätter 25–45 % av isosorbid-5-mononitrat inom den första timmen, 70–90 % inom sex timmar, och inte mindre än 80 % inom 12 timmar *in vitro*.

Absorptionen sker i tunntarmen och i början av tjocktarmen. Det sker ingen förstapassagemetabolism. Den maximala serumkoncentrationen, cirka 510 ng/ml, uppnås inom 2–4 timmar efter administrering av Ismox Depot 40 mg depottablett. Den terapeutiska koncentrationen bibehålls i cirka 15 timmar.

Läkemedlets effekt börjar inom cirka 20 minuter efter intag av tablett. Effekterna av isosorbid-5-mononitrat på blodcirkulationen och biverkningar som beror på dessa, såsom huvudvärk, står i proportion till dosen och således också till plasmakoncentrationerna. Isosorbid-5-mononitrats bindning till plasmaproteiner är låg, under 5 %. Distributionsvolymen är 0,62 l/kg.

Metabolism och eliminering

Största delen av isosorbid-5-mononitrat denitreras i levern till isosorbid. Alla metaboliter är farmakologiskt inaktiva. Isosorbid-5-mononitrat utsöndras som cirka 20 % glukoronid och 30 % isosorbid via njurarna. Total clearance av isosorbid-5-mononitrat är cirka 115–120 ml/min. Halveringstiden för eliminering är cirka fem timmar. Dosen behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion eller leverscirros.

Biotillgänglighet

Den absoluta biotillgängligheten av isosorbid-5-mononitrat depottabletter är minst 85 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

LD₅₀ för en engångsdos av isosorbid-5-mononitrat hos mus och råtta är över 500 mg/kg i.p. och över 1 000 mg/kg p.o.

Subkronisk och kronisk toxicitet

Studier avseende kronisk toxicitet har inte visat statistiskt signifikanta biverkningar.

Karcinogena effekter observerades inte hos mus eller råtta vid en dos på 900 mg/kg/dag, och inte heller mutagena effekter observerades i flera *in vitro*- och *in vivo*-studier. Effekter på fertiliteten hos han- eller honråtta observerades inte vid en dos på 500 mg/kg/dag.

Fosterskador eller utvecklingsstörningar observerades inte hos råtta eller kanin vid en dos på 250 mg/kg/dag. Hos råtta ökade en dos på 500 mg/kg/dag litet, men statistiskt signifikant, varaktigheten av dräktigheten och förlossningen och dödligheten hos foster och nyfödda samt minskade ungarnas födelsevikt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna: Vattenfri laktos, povidon, montanglykolvax, vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat. Sockettdragering: Metakrylatpolymer (Eudragit E 12.5), talk, sackaros, kaolin, makrogol 35 000, titandioxid (färgämne, E 171), povidon, flytande glykos, montanglykolvax.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminium-blistarförpackning 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tabletten ska sväljas hela med en riklig mängd vätska.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11438

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 april 1994
Datum för den senaste förnyelsen: 5 januari 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.04.2024