

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PK-Merz 100 mg, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg amantadiinsulfaati.
INN. Amantadinum

Abiained: laktoos, oranžkollane S (E 110). vt. lõik 4.4.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Parkinsonism (v.a ravimitest põhjustatud).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne ravi alustamist ning esimesel ja kolmandal ravinädalal tuleb teha EKG (50 mm/s) ning määrata Bazetti valemi abil sagedus-korrigeeritud QT aeg (QTc). Selline EKG tuleb teha ka enne ja 2 nädalat pärast iga järgnevat annuse suurendamist. Edasised EKG kontrollimised tuleb teostada vähemalt üks kord aastas. Ravi peab vältima või katkestama patsientidel, kellel QTc algväärtus on üle 420 ms, kellel esineb amantadiinravi ajal QTc tõus üle 60 ms või QTc on üle 480 ms ning samuti patsientidel, kellel esinevad eristatavad U-lained.

Järgides ülaltoodud ettevaatusabinõusid ning võttes arvesse lõigus 4.3 toodud vastunäidustusi, on võimalik vältida väga harva esinevat, kuid eluohtlikku kõrvaltoimet *torsade de pointes* ventrikulaarset tahhükardiat.

Üksikannus ja päevaannused:

Parkinsoni sündroomi ning ravimitega seotud liigutuste häiretega patsientide ravi tuleks tavaliselt alustada järk-järgult, lähtudes annuse määramisel terapeutilisest toimest.

Ravi tuleks alustada annuses 1 PK Merz 100 mg õhukese polümeerikattega tablett (ekvivalentne 100 mg amantadiinsulfaadiga päevas) üks kord päevas esimese 4 kuni 7 päeva jooksul, millele järgneb annuse suurendamine üks kord nädalas ühe tableti kaupa kuni säilitusannuse saavutamiseni.

Tavaliselt on efektiivseks annuseks 1 kuni 3 PK Merz 100 mg õhukese polümeerikattega tabletti kaks korda päevas (ekvivalentne 200-600 mg amantadiinsulfaadiga päevas).

Eakatel patsientidel, eriti neil, kellel esinevad ärevus- ja segasusseisund või teadvushäired, tuleb alustada väiksemast algannusest.

PK-Merzi kombineerimisel teiste parkinsonismivastaste ravimitega tuleb ravimi annus määrata iga patsiendi jaoks individuaalselt.

Patsientidel, keda on varem ravitud amantadiini infusioonilahusega, võib ravi alustada suurema algannusega.

Kui parkinsonismi sümptomid ootamatult süvenevad või tekib akineetiline kriis, tuleb alustada ravi PK-Merzi infusiooniga.

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidele:

Neerupuudulikkuse korral tuleks ravimi annust vähendada järgmise skeemi alusel:

Glomerulaarfiltratsioon (ml/min)	Annus (amantadiin-sulfaat, mg)	Annustamisintervall
80...60	100	iga 12 tunni järel
60...50	200 ja 100*	ülepäeviti manustatakse vaheldumisi 1x1 ja 1x2 100 mg amantadiinsulfaadi tabletti
50...30	100	1 kord päevas
30...20	200	2 korda nädalas
20...10	100	3 korda nädalas
<10 ja hemodialüüsitavad patsiendid	100 või	1 kord nädalas või
	200	üle nädala

*

Kreatiini kliirensi arvutamiseks kasutatakse valemit:

$$Cl = (140 - \text{vanus}) \times \text{kehakaal} / 72 \times \text{kreatiniin}$$

$$Cl = \text{kreatiini kliirens (ml/min); kreatiniin} = \text{kreatiniin plasmas (mg/100 ml)}$$

Valem võimaldab arvutada kreatiini kliirensi väärtust, mis on võrdne inuliini kliirensiga. Täiskasvanud meestel on glomerulaarfiltratsiooni kiirus 120 ml/min, naistel 85% selle väärtusest.

Amantadiin on vähesel määral dialüüsitav, ligikaudu 5% ulatuses.

Manustamisviis ja kestvus:

Õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta vähesel vedelikuga, eelistatult hommikul või pärastlõunal. Viimane annus tuleks võtta enne kella 16.00.

Ravi kestvus sõltub haiguse iseloomust ja tõsidusest ning selle määrab raviarst. Patsiendid ei tohi ravi katkestada ühepoolset.

PK-Merz 100 mg õhukese polümeerikattega tablettide võtmise järsku lõpetaist tuleb vältida, kuna Parkinsoni tõvega haigetel võib sellisel juhul tekkida ekstrapüramidaalsümptomite tugev ägenemine, mõnikord koos akineetilise kriisiga ning võivad ilmneda ärajätunähud, mõnikord koos deliiriumiga.

Lapsed: Ravimi kasutamise kogemus lastel on ebapiisav.

4.3 Vastunäidustused

PK-Merz 100 mg (amantadiin) on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- ülitundlikkus amantadiiniühendite, värvaine oranžkollane S (E 110) või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- raske dekompenseeritud südamepuudulikkus (NYHA IV staadium);
- kardiomüopaatiaid ja müokardiit;
- II või III astme AV-blokaad;
- bradükardia alla 55 löögi/minutis;
- teadaolev QT-intervalli pikenemine (Bazetti QTc >420 ms) või eristatavad U-lained või kaasasündinud QT-sündroom perekonnaanamneesis;
- anamneesis rasked ventrikulaarsed rütmihäired, sealhulgas *torsade de pointes*;
- samaaegne ravi budipiini või teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega (vt lõik 4.5);
- vere kaaliumi- või magneesiumisisalduse vähenemine;

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amantadiini võib järgmistel juhtudel kasutada vaid erilise ettevaatusega:

- prostata hüpertroofia;
- suletudnurga glaukoom;
- neerupuudulikkus (erineva raskusega; esineb ravimi kuhjumise oht neerude filtratsioonivõime languse tõttu) (vt lõike 4.2 ning 4.4);
- ärevus- või segasusseisundid;
- anamneesis delirioossed seisundid või eksogeenne psühhoos;
- samaaegne ravi memantiiniga (vt lõik 4.5).

Enne ravi alustamist ning esimesel ja kolmandal ravinädalal tuleb teha EKG (50 mm/s) ning määrata Bazetti valemi abil sagedus-korrigeeritud QT aeg (QTc). Selline EKG tuleb teha ka enne ja 2 nädalat pärast iga järgnevat annuse suurendamist. Edasised EKG kontrollimised tuleb edaspidi teostada vähemalt üks kord aastas. Ravi peab vältima või katkestama patsientidel, kellel QTc algväärtus on üle 420 ms, kellel esineb amantadiinravi ajal QTc tõus üle 60 ms või QTc on üle 480 ms ning samuti patsientidel, kellel esinevad eristatavad U-lained.

Patsientidel, kellel on oht elektrolüütide tasakaaluhäirete tekkeks (nt diureetilise ravi, sagedase oksendamise ja/või kõhulahtisuse järgselt või insuliini kasutamise tõttu erakorralistes olukordades, samuti neeruhaiguste või anorektiliste seisundite tõttu), tuleb kontrollida laboratoorseid näitajaid ning asendada elektrolüütide, eriti kaaliumi ja magneesiumi kaotus.

Kui patsiendil tekib südamekloppimine, pearinglus või minestus, tuleb ravi amantadiiniga kohe lõpetada ja jälgida patsienti 24 tunni jooksul QT-intervalli pikenemise suhtes. Kui QT-intervalli pikenemist ei esine, võib ravi uuesti alustada, võttes arvesse vastunäidustusi ja koostoimeid.

Patsientidel, kellele on paigaldatud südamestimulaator, ei ole QT-intervalli täpne määramine võimalik. Nende patsientide puhul tuleb amantadiini kasutamise üle otsustada individuaalselt pärast konsulteerimist kardioloogiga.

Amantadiini täiendav manustamine A-gripiviiruse poolt põhjustatud infektsiooni profülaktikaks ja raviks ei ole soovitatav ning sellest tuleb hoiduda üleannustamise ohu tõttu.

Värvaine oranžkollane S (E 110) võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Laktoos: Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoosi talumatus, Lapp-laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi antud ravimit kasutada.

Ettevaatusabinõud kasutamisel:

Patsientidel, kes saavad üheaegset ravi neuroleptikumide ja amantadiiniga, on oht eluohtliku maliigse neuroleptilise sündroomi tekkeks, kui amantadiini kasutamine järsku lõpetada.

Neerukahjustusega patsientidel võib tekkida mürgistus.

Eriti ettevaatlik peab olema amantadiini määramisel patsientidele, kellel on anamneesis orgaaniline ajukahjustus või krambid, kuna tekkida võivad krambid ja üksikute sümptomite süvenemine (vt lõigud 4.8 ning 4.2).

Südameveresoonkonna haigustega patsiendid peavad amantadiini kasutamise ajal olema regulaarsel arstlikul jälgimisel.

Kui patsiendil tekib südameklõppimine, pearinglus või minestus, tuleb amantadiinravi kohe lõpetada ja jälgida patsienti 24 tunni jooksul QT-intervalli pikenedamise suhtes. Kui QT-intervalli pikenedamist ei esine, võib amantadiinravi uuesti alustada, võttes arvesse vastunäidustusi ja koostoimeid (vt 4.8).

Parkinsonismiga patsientidel esinevad sageli sellised haigusnähud nagu madal vererõhk, suurenenud süljeritlus, higistamine, kehatemperatuuri tõus, soojuse akumulatsioon, tursed ja depressioon. Nende patsientide ravimisel tuleb arvesse võtta amantadiini kõrvaltoimeid ja koostoimeid.

Nägemishäirete nagu nägemisteravuse kadumine või ähmane nägemine ilmnemisel, peab patsiendi koheselt läbi vaatama oftalmoloog, et välistada võimaliku põhjusena sarvkesta turset. Amantadiini võtmine tuleb katkestada kui diagnoositakse sarvkesta turse. Amantadiini manustamisest põhjustatud sarvkesta turse taandub üldiselt kuu aja jooksul.

Kui patsiendil tekivad urineerimishäired, tuleb konsulteerida arstiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Amantadiini ja QT-intervalli pikendavate ravimite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud.

Sellisteks ravimiteks on näiteks:

- teatud IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid, prokaiinamiid) ja III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikumid;
- teatud antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, haloperidool, pimosiid);
- teatud tri- ja tetratsükliilised antidepressandid (nt amitriptüliin);
- teatud antihistamiinikumid (nt astemisool, terfenadiin);
- teatud makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin);
- teatud güraasi inhibiitorid (nt sparfloksatsiin);
- asooli tüüpi antimükootikumid ja teised ravimid, nagu näiteks budipiin, halofantriin, ko-trimoksasool, pentamidiin, tsisapriid ja bepridiil.

See loetelu ei pruugi olla täielik. Enne mõne teise ravimi kasutuselevõtmist samaaegselt amantadiiniga tuleb põhjalikult tutvuda ravimi omaduste kokkuvõttega, et leida võimalikke koostoimeid selle ravimi ja amantadiini vahel, mille põhjuseks on QT-intervalli pikenedamine.

Võimalik on amantadiini kasutamine koos teiste parkinsonismivastaste ravimitega. Kõrvaltoimete (nt psühhootiliste reaktsioonide) vältimiseks võib vajalikuks osutuda ravimiannuste vähendamine.

Amantadiini ja teiste parkinsonismivastaste ravimite (nt levodopa, bromokriptiin, triheksüfenidüül jms) või memantiini (vt lõik 4.8) samaaegsel kasutamisel ilmnevate koostoimete spetsiifilisi uuringuid ei ole läbi viidud.

Amantadiini kasutamine koos allpool loetletud ravimgruppide või toimeainetega võib viia järgmiste koostoimete tekkeni:

Antikoliinergilised ravimid:

Antikoliinergiliste ravimite (nt triheksüfenidüül, benstropiin, skopolamiin, biperideen, orfenadriin jms) kõrvaltoimed (segasus ja hallutsinatsioonid) võivad süveneda.

Kaudselt kesknärvisüsteemi toimivad sümpatomimeetikumid:

Amantadiini tsentraalsete toimete tugevnemine.

Alkohol:

Alkoholitaluvuse vähenemine.

Levodopa (parkinsonismivastane ravim):

Terapeutilise toime vastastikune potentseerimine. Levodopat tohib seetõttu kasutada kombinatsioonis amantadiiniga.

Memantiin (dementsusevastane ravim):

Memantiin võib potentseerida amantadiini toimet ja kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Muud ravimid:

Triamtereeni/hüdroklorotiasiidi kombineeritud preparaadi tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib põhjustada amantadiini plasmakliirensi vähenemist, viies toksiliste plasmakontsentratsioonide tekkeni. Seetõttu tuleb nende ravimite kooskasutamist vältida.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus:

Platsentaarbarjääri läbimise kohta andmed puuduvad. Amantadiini kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad. On olnud mõned juhud, kus sündis terve laps, kuid samuti on esinenud raseduskomplikatsioone ning viiel juhul on teatatud sünnidefektidest (kardiovaskulaarsed defektid, jäsemete anomaaliad). Loomkatsetes on amantadiin olnud embrüotoksiline ja teratogeenne (vt lõik 5.3). Risk inimesel ei ole teada.

Amantadiini ei tohi kasutada raseduse, kui see ei ole hädavajalik. Naist tuleb informeerida võimalikest ohtudest lootele.

Kui amantadiini määratakse fertiilses eas naisele, tuleb patsienti teavitada, et rasestumise soovi korral või raseduse kahtlusel peab patsient otsekohe arstiga ühendust võtma.

Imetamine:

Amantadiin eritub rinnapiima. Kui ravimi kasutamine imetamise ajal on hädavajalik, tuleb last jälgida ravimi võimalike kõrvaltoimete suhtes (nahalööve, uriinipeetus, oksendamine) ning vajadusel rinnaga toitmine katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei saa välistada ravimi toimet tähelepanuvõimele ja akommodatsioonile, eriti selle kasutamisel koos teiste parkinsonismivastaste ravimitega. Lisaks haiguse enda mõjule võib ravi alustamise järgselt veelgi halveneda autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime.

See toime süveneb veelgi koostoimes alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete hindamise aluseks on järgnevad sagedused:

	%
väga sage	($\geq 1/10$)
sage	($\geq 1/100, < 1/10$)
aeg-ajalt	($\geq 1/1000, < 1/100$)
harv	($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)
väga harv	(<1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Närvisüsteemi häired:

Sage: peapööritus

Väga harv: epilepsiahood, tavaliselt pärast ravi soovitatust suuremate annustega; müokloonus, perifeerse neuropaatia sümptomite teke

Psühhiaatrilised häired:

Sage: unehäired, motoorne ja psüühiline agiteeritus. Vallanduda võivad paranoilised eksogeensed psühhosid koos kaasnevate nägemishallutsinatsioonidega, eriti eelsoodumusega eakatel patsientidel. Sellist tüüpi kõrvaltoimed võivad sagedamini ilmned juhul, kui amantadiini kasutatakse koos teiste parkinsonismivastaste ravimitega (nt levodopa, bromokriptiin) või memantiiniga.

Neerude ja kuseteede häired:

Sage: uriinipeetus eesnäärme suurenemisega patsientidel.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: *livedo reticularis* (laiguline nahk), mõnikord koos säärite ja pahklude tursega

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus, suukuivus

Südame häired:

Väga harv: südame rütmihäired, nagu ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste fibrillatsioon, *torsade de pointes* ja QT-intervalli pikenemine. Enamik neist juhtudest ilmnes pärast üleannustamist või seoses teatud ravimite või südame rütmihäirete teiste riskifaktoritega (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Südame rütmihäired koos tahhükardiaga.

Vaskulaarsed häired:

Sage: ortostaatiline hüpotensioon

Silma kahjustused:

Harv: ähmane nägemine*

Väga harv: ajutine nägemise kaotus*, suurenenud valgustundlikkus

Teadmata: sarvkesta turse, taandub ravi lõpetamisel

* Kohe kui ilmnevad sellised sümptomid nagu nägemisteravuse kadumine või ähmane nägemine, peab patsiendi läbi vaatama oftalmoloog, et välistada võimaliku põhjusena sarvkesta turset.

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Väga harv: leukopeenia ja trombotsütopeenia

Värvaine oranžkollane S (E 110) võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.9 Üleannustamine

Alati tuleb arvestada võimalusega, et mürgistus on tingitud mitme ravimi sissevõtmisest, näiteks suitsiidieesmärgil.

a) Üleannustamise sümptomid

Ägedale mürgistusele on iseloomulikud iiveldus, oksendamine, hüperrefleksia, treemor, ataksia, ähmane nägemine, letargia, depressioon ja krambid; ühel juhul on teatatud tõsisest kardiaalsest arütmiasist.

Pärast amantadini ja teiste parkinsonismivastaste ravimite samaaegset manustamist on esinenud akuutset toksilist psühhoosi segasusseisundi ja visuaalsete hallutsinatsioonidega, mõnikord koos kooma ja müokloonusega.

b) Üleannustamise ravi

Spetsiifiline ravi või antidoot puudub. Suukaudse mürgistuse korral tuleb esile kutsuda oksendamine ja/või teha maoloputus.

Eluohtrliku mürgistuse korral on vajalik intensiivravi. Võimalikud ravimeetmed hõlmavad vedeliku asendamist, uriini happesuse suurendamist ravimi kiiremaks eritumiseks ning ka sedatsiooni, krambiravi ja antiarütmikumide (i.v. lidokaiini) kasutamist.

Neurotoksiliste sümptomite (kirjeldatud eespool) raviks võib kasutada füsostigmiini veenisest manustamist täiskasvanutele annuses 1...2 mg iga 2 tunni järel ja lastele annuses 2 x 0,5 mg 5...10-minutiliste intervallidega kuni maksimaalse annuseni 2 mg.

Kuna amantadiin on dialüüsivaid vaid väga vähesel määral (u 5%), siis hemodialüüsi mürgistuse korral ei kasutata.

Soovitav on patsientide eriti hoolikas jälgimine võimaliku QT-intervalli pikenemise ja tegurite suhtes, mis soodustavad *torsade de pointes*'i teket, näiteks elektrolüütide tasakaaluhäired (eriti hüpokaleemia ja hüpomagneseemia) või bradükardia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Parkinsonismivastased ained, amantadiini derivaadid; ATC-kood. N04BB01

Amantadiinil on mitmeid farmakoloogilisi toimeid. Amantadiin toimib juttkeha dopamiinireseptorite kaudse agonistina. Loomkatsetest on ilmnenu, et amantadiini toimel suureneb dopamiini ekstratsellulaarne kontsentratsioon, mis on tingitud nii dopamiini suurenenud vabanemisest kui dopamiini tagasihaarde inhibeerimisest presünaptilistesse neuronitesse. Terapeutiliste kontsentratsioonide juures inhibeerib amantadiin atsetüülkoliini NMDA retseptori poolt vahendatud vabanemist, vallandades seeläbi antikoliinergilised toimed. Levodopaga kombineerimisel täheldatakse sünergistlikke toimeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine:

Pärast suukaudset manustamist imendub amantadiinvesinikkloriid seedetraktist aeglaselt, kuid täielikult.

Plasmakontsentratsioon, eliminatsioon:

Ühekordse annuse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas umbes 2...8 tunni (t_{max}) pärast. Vabalt lahustuv amantadiinvesinikkloriid annab kõrgema amantadiini plasmakontsentratsiooni tippu kui vähem lahustuv amantadiinsulfaat, mille plasmakontsentratsiooni tipp (C_{max}) saavutatakse hiljem kui vesinikkloriidil. Pärast 250 mg amantadiinvesinikkloriidi ühekordset suukaudset manustamist on maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 0,5 µg/ml.

200 mg ööpäevase annuse puhul saabub püsikontsentratsioon 4...7 päeva jooksul, plasmakontsentratsiooni väärtuseks on 400...900 ng/ml. Pärast 100 mg amantadiinsulfaadi manustamist on maksimaalne kontsentratsioon plasmas 0,15 µg/ml.

Imendunud toimeaine koguhulk (AUC) on mõlema amantadiinisoola puhul ühesugune. Plasmakliirens on identne renaalse kliirensiga, mille väärtuseks tervetel eakatel vabatahtlikel on 17,7±10 l/h. Jaotusruumala (4,2±1,9 l/kg) on vanusest sõltuv; eakatel on see 6,0 l/kg.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 10...30 tundi (keskmiselt u 15 tundi) ja see sõltub suurel määral patsiendi vanusest. Eakatel meespatsientidel (62...72 a) on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 30 tundi. Neerukahjustusega patsientidel võib terminaalne poolväärtusaeg oluliselt pikeneda, 68±10 tunnini.

Amantadiini seonduvus plasmavalkudega in vitro on ligikaudu 67%; umbes 33% ravimist leidub plasmas seonduvata kujul. Amantadiin läbib hematoentsefaalbarjääri küllastatava transportsüsteemi vahendusel.

Amantadiin eritub uriiniga peaaegu täielikult muutumatul kujul (90% ühekordsest annusest), väike kogus eritub roojaga.

Amantadiinvesinikkloriidi dialüüsivõime on väike, umbes 5% ühe dialüüsi käigus.

Metabolism:

Amantadiin ei metaboliseeru..

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Amantadiin mõjutab südame elektrofüsioloogiat, sealhulgas põhjustab aktsioonipotentsiaali kestuse pikendamist repolariseerivate kaaliumiioonide sissevoolu pärssimise teel. Ka inimestel võivad need toimed harva põhjustada teatud tüüpi südame rütmihäireid (apikaalne retsiprookne tahhükardia või *torsade de pointes* arütmiaid).

Kroonilise toksilisuse uuringutes ilmneseid eeskätt kesknärvisüsteemi stimuleerivad toimed. Koertel ja ahvidel täheldati isoleeritud ekstrasüstoleid ning koertel ka müokardi vähest rasvinfiltatsiooni.

Mutageensuuringud *in vitro* ja *in vivo* testidega ei näidanud amantadiini genotoksilist potentsiaali.

Amantadiiniga ei ole pikaajalisi kartsinogeensuuringuid läbi viidud.

Rottide, hiirte ja küülikutega teostatud embrüotoksilisuse uuringutes täheldati suurte annuste kasutamisel embrüofetaalseid toimeid ja väärarenguid ainult rottidel. Suurema esinemissagedusega täheldati turseid, tagajalgade väärasetust ja skeleti väärarenguid. Toimet fertiilsusele ei ole piisavalt uuritud; rottidel on kirjeldatud viljakuse vähenemist.

Peri- ja postnataalse perioodi uuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, kartulitärklis, želatiin, povidoon 25, talk, kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat, kroskarmelloosnaatrium, butüülmetakrülaad-2-dimetüülaminoetüülmetakrülaad-metüülmetakrülaadi kopolümeer (1:2:1) (Eudragit E 100), oranžkollane S (E 110), titaandioksiid (E 171).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti polüpropüleen/alumiinium blistris.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

086694

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.04.2000/28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2011.