

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doxalfa, 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 4 mg doksasosiini (mesülaadina).

INN. *Doxazosinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Valged, ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on märgistus "DL".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

Eesnäärme healoomulise hüperplaasia sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tabletid tuleb tervelt alla neelata ning juua peale piisavas koguses vedelikku. Patsient ei tohi tabletti närida, poolitada ega purustada.

Doxalfa toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette võib võtta söögiajast sõltumatult.

Maksimaalne soovituslik annus on 8 mg doksasosiini üks kord ööpäevas.

Essentsiaalne hüpertensioon

Täiskasvanud

Enamikul patsientidest saavutatakse kontroll vererõhu üle Doxalfa annusega 4 mg üks kord ööpäevas. Doxalfa optimaalset toimet võib täheldada pärast 4-nädalast ravi. Vajadusel võib annust seejärel ravivastusest olenevalt suurendada kuni 8 mg üks kord ööpäevas.

Doxalfa't võib kasutada monoteerapiana või koos teiste ravimitega, nt tiasiiddiureetikumide, β -adrenoretseptorite blokaatorite, kaltsiumiantagonistide või ACE inhibiitoritega, kui kumbki eraldi ei ole andnud piisavat tulemust.

Eesnäärme healoomulise hüperplaasia sümptomaatiline ravi

Täiskasvanud

Soovitatav annus on 4 mg üks kord ööpäevas. Ravitulemusest olenevalt võib doksasosiini annust suurendada kuni 8 mg üks kord ööpäevas.

Doksasosiini võib kasutada eesnäärme healoomulise hüperplaasia raviks nii hüpertensiivsetel kui normotensiivsetel patsientidel, kuna normotensiivsetel patsientidel väheneb vererõhk tavaliselt vähe. Ravi algfaasis tuleb patsiente hoolikalt jälgida, kuna esineb posturaalsete kõrvaltoimete oht.

Eakad patsiendid

Soovituslik annus on sama nagu täiskasvanutel.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kuna neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole farmakokineetika muutunud ning kuna ei ole tuvastatud, et doksasosiin võiks süvendada olemasolevat neerukahjustust, võib neil patsientidel kasutada tavalist annust.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb doksasosiini kasutada ettevaatusega. Kuna doksasosiini kasutamise kohta raske maksapuudulikkusega patsientidel puudub kliiniline kogemus, siis neil patsientidel ei soovitata seda ravimit kasutada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Piisavate andmete puudumise tõttu ei soovitata seda ravimit lastel ja noorukitel kasutada.

4.3 Vastunäidustused

Doksasosiin on vastunäidustatud:

- patsientidel, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus kinasoliinide (nt prasosiin, terasosiin, doksasosiin) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- patsientidel, kellel on anamneesis ortostaatiline hüpotensioon
- patsientidel, kellel on healoomuline eesnäärme hüperplaasia ja sellega kaasnev ülemiste kuseteede obstruktsioon, krooniline kuseteede infektsioon või põiekivid
- patsientidel, kellel on anamneesis seedetrakti obstruktsioon, söögitoru obstruktsioon või seedetrakti valendiku diameetri vähenemine suvalises astmes
- imetamise ajal (vt lõik 4.6)¹
- hüpotensiooniga patsientidel²

Doksasosiin on vastunäidustatud monoteerapiana patsientidele, kellel esineb ületäitunud põis või anuuria kas koos progresseeruva neerupuudulikkusega või ilma.

¹Ainult hüpertensiooni näidustusega patsiendid.

²Ainult eesnäärme healoomulise hüperplaasia näidustusega patsiendid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiendile antav informatsioon: Patsiente tuleb teavitada, et doksasosiini tabletid tuleb tervelt alla neelata. Tablette ei tohi närida, osadeks jagada ega purustada.

Mõnedel toimeainet aeglaselt vabastavatel ravimvormidel on toimeaine ümbritsetud inertse, mitteimenduva kattega, mis on mõeldud ravimi vabastamiseks pikema perioodi jooksul. Pärast seedetrakti läbimist eritub tühi tableti kest. Patsientidel tuleb soovitada mitte muretseda, kui nad aeg-ajalt märkavad oma väljaheites tabletisarnaseid jäänuseid.

Ebatavaliselt lühike seedetrakti läbimise aeg (nt pärast kirurgilist operatsiooni) võib põhjustada mittetäielikku imendumist. Arvestades doksasosiini pikka poolväärtusaega, on selle kliiniline tähendus ebaselge.

Ravi alustamine: Seoses doksasosiini alfa-blokeerivate omadustega võib patsientidel esineda posturaalne hüpotensioon, mille tunnusteks on pearinglus ja nõrkus, või harvadel juhtudel teadvusekaotus (sünkoop), eriti ravi alustamisel. Seega hea arstliku tava seisukohalt tuleb ravi alguses jälgida vererõhku, et minimeerida posturaalsete toimete võimalust. Patsiente tuleb hoiatada, et kui doksasosiinravi alustamisel peaks ilmnema pearinglus või nõrkus, tuleb vältida olukordi, mille korral võib tagajärjeks olla vigastus.

Kasutamine ägedate kardiaalsete seisunditega patsientidel: Nagu kõigi teiste vasodilatoorsete antihüpertensiivsete ainete korral, on hea arstlik tava soovitada doksasosiini kasutamisel ettevaatust järgmiste ägedate südamehäiretega patsientidele:

- aordi- või mitraalklapi stenoosist tingitud kopsuturse
- suure minutimahuga südamepuudulikkus
- kopsuarteri embooliast või perikardi efusioonist tingitud parema südamepoole puudulikkus
- vasakpoolne ventrikulaarne südamepuudulikkus madala täitumisrõhuga.

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel: Nagu kõigi ravimitega, mis metaboliseeruvad täielikult maksa abil, tuleb ka doksasosiini manustada erilise ettevaatusega patsientidele, kellel on maksafunktsiooni kahjustuse tunnused. Kuna raske maksakahjustusega patsientidega kliiniline kogemus puudub, ei soovitata neil patsientidel seda ravimit kasutada.

Kasutamine koos PDE-5 inhibiitoritega: Doksasosiini samaaegsel manustamisel fosfodiesteras-5 inhibiitoritega (nt sildenafil, tadalafil ja vardenafil) tuleb olla ettevaatlik, kuna mõlemad ravimid avaldavad vasodilatoorivaid toimeid ning võivad mõnedel patsientidel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni. Ortostaatilise hüpotensiooni riski vähendamiseks soovitatakse ravi fosfodiesteras-5 inhibiitoritega alustada ainult siis, kui patsient on alfa-blokaatorravi abil hemodünaamiliselt stabiliseeritud. Lisaks on soovitatav alustada ravi fosfodiesteras-5 inhibiitori väiksema võimaliku annusega ja pidada silmas, et doksasosiini võtmisest on möödunud 6 tundi. Doksasosiini toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormidega ei ole uuringuid läbi viidud.

Kasutamine katarakti operatsioonile minevatel patsientidel: Mõnedel käesolevalt või eelnevalt tamsulosiiniga ravitud patsientidel on katarakti operatsiooni ajal täheldatud “operatsiooniaegse lõdva iirise sündroomi” (IFIS, üks kitsa pupilli sündroomi variant). Üksikteateid on saadud ka seoses teiste alfa1-blokaatoritega ning ei saa välistada võimalust, et see toime on omane sellele ravimirühmale. Kuna IFIS võib suurendada protseduuri tüsistusi katarakti operatsiooni ajal, tuleb enne operatsiooni silmakirurgi teavitada käesolevast või varasemast alfa1-blokaatorite kasutamisest.

Laboratoorsed andmed

Doksasosiin võib mõjutada reniini aktiivsust plasmas ja vanillülmandelhappe eritumist uriiniga. Seda tuleb arvesse võtta laboratoorsete leidude analüüsimisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Doksasosiini ja PDE-5 inhibiitorite (nt sildenafil, tadalafil ja vardenafil) samaaegne manustamine võib mõnedel patsientidel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4). Doksasosiini toimeainet prolongeeritult vabastavate ravimvormidega ei ole uuringuid läbi viidud.

Enamus doksasosiinist (98%) plasmas on seotud valkudega. Inimplasmaga saadud *in vitro* andmed näitavad, et doksasosiin ei mõjuta digoksiini, varfariini, fenütoiini ega indometatsiini seonduvust plasmavalkudega.

Kliinilises praktikas on traditsioonilise koostisega doksasosiini ilma igasuguste ravimkoostoimeteta manustatud koos tiasiiddiureetikumide, furosemiidi, beeta-blokaatorite, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, antibiootikumide, suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite, urikosuuriliste ainete ja antikoagulantidega. Siiski andmed formaalsetest ravimitevahelistest koostoime uuringutest puuduvad.

Doksasosiin potentseerib teiste alfa-blokaatorite ja muude antihüpertensiivsete ravimite vererõhku alandavat toimet.

Avatud, randomiseeritud, platseebokontrollitud uuringus, millesse oli kaasatud 22 tervet meessoost vabatahtlikku, täheldati doksasosiini ühekordse 1 mg annuse manustamisel suukaudse tsimetidiini neljapäevase kuuri (400 mg kaks korda ööpäevas) esimesel päeval doksasosiini keskmise AUC 10% suurenemist, kuid mitte mingeid statistiliselt olulisi muutusi doksasosiini keskmise C_{max} ja keskmise poolväärtusaja osas. Nimetatud doksasosiini AUC 10%-line suurenemine kasutamisel koos

tsimetidiiniga jääb doksasosiini ja platseebo manustamisel täheldatud keskmise AUC individuaalsete kõikumiste (27% ulatuses) piiridesse.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või östrogeenid võivad vähendada doksasosiini antihüpertensiivset toimet.

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada doksasosiini antihüpertensiivset toimet. Doksasosiin võib vähendada vererõhku ja vaskulaarseid reaktsioone dopamiinile, efedriinile, adrenaliinile, metaraminoolile, metoksamiinile ja fenüülefriinile.

Koostoimete kohta hepaatilist metabolismi mõjutavate ainetega uuringute andmed puuduvad.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Hüpertensiooni näidustuse korral:

Rasedus

Kuna puuduvad adekvaatsed ja hästi kontrollitud uuringud rasedatega, ei ole doksasosiini ohutus raseduse ajal tõestatud. Seetõttu tohib doksasosiini raseduse ajal kasutada ainult sel juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski. Ehkki loomkatsetes ei täheldatud teratogeenseid toimeid, täheldati äärmiselt suurte annuste korral loomadel loote elulemuse vähenemist (vt lõik 5.3).

Imetamine

Doksasosiin on vastunäidustatud imetamise ajal, kuna ravim kumuleerub imetavate rottide piima ning seni puudub teave ravimi eritumise kohta imetavate naiste rinnapiima.

Seega doksasosiinravi vajadusel peavad emad imetamise lõpetama (vt lõik 5.3).

Eesnäärme healoomulise hüperplaasia näidustuse korral:

See lõik ei ole kohaldatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Võib kahjustuda võime tegeleda selliste tegevustega, nagu masinate käsitsemine või mootorsõidukite juhtimine, eriti ravi algul.

4.8 Kõrvaltoimed

Kasutatakse järgnevaid esinemissagedusi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Sage	Hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga harv	Leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	Allergiline reaktsioon ravimile
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Aeg-ajalt	Anoreksia, podagra, suurenenud söögiisu
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Aeg-ajalt Väga harv	Ärevus, depressioon, unetus Agiteeritus, närvilisus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Pearinglus, peavalu, unisus Tserebrovaskulaarne atakk, hüpesteesia, sünnikoop, treemor Posturaalne pearinglus, paresteesia
<i>Silma kahjustused</i>	Väga harv Teadmata	Hägune nägemine Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom (vt lõik 4.4)
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Sage	Peapööritus

	Aeg-ajalt	Tinnitus
<i>Südame häired</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Südamepekslemine, tahhükardia Stenokardia, müokardiinfarkt Bradükardia, südame rütmihäired
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Sage Väga harv	Hüpotensioon, posturaalne hüpotensioon Nahaõhetus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Bronhiit, köha, düspnoe, nohu Ninaverejooks Bronhospasm
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage Aeg-ajalt Teadmata	Kõhuvalu, düspepsia, suukuivus, iiveldus Kõhukinnisus, kõhulahtisus, meteorism, oksendamine, gastroenteriit Maitseastingu häired
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Aeg-ajalt Väga harv	Kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates Kolestaas, hepatiit, ikterus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Sügelus Nahalööve Alopeetsia, purpur, urtikaaria
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Seljavalu, lihaskoe valu Liigesevalu Lihaskrambid, lihaskoe nõrkus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Tsüstiit, kusepidamatus Düsuuria, hematuuria, sage urineerimine Urineerimishäire, noktuuria, polüuuria, suurenenud diurees
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Aeg-ajalt Väga harv Teadmata	Impotentsus Günekomastia, priapism Retrograadne ejakulatsioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage Aeg-ajalt Väga harv	Asteenia, valu rinnus, gripitaolised sümptomid, perifeerne turse Valu, näo turse Väsimus, haiglane enesetunne
<i>Uuringud</i>	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus

4.9 Üleannustamine

Kui üleannus põhjustab hüpotensiooni, tuleb patsient otsekohe asetada selili asendisse, pea allapoole. Kui mõnel individuaalsel juhul peetakse vajalikuks, tuleb kasutusele võtta muud toetavad abinõud. Kuna doksasosiin seondub suurel määral valkudega, ei ole dialüüs näidustatud.

Toksilisus

Üleannustamise kohta on piiratud andmed. Paastuval täiskasvanul, kes oli võtnud sisse 16 mg doksasosiini, esines sünnikoop. 13-aastaselt patsiendil esines pärast doksasosiini maksimaalset annust 40 mg mõõdukas mürgistus.

Sümptomid

Peavalu, pearinglus, teadvusetus, sünnikoop, düspnoe, hüpotensioon, südamepekslemine, tahhükardia, arütmia, iiveldus, oksendamine. Võivad esineda hüpoglükeemia, hüpokaleemia.

Ravi

Vajadusel mao tühjendamine ja aktiveeritud süsi. Hüpotensiooni korral: asetada patsiendi pea madalamale, manustada veenisiseselt vedelikke ja vajadusel vasopressoreid (nt noradrenaliin või efedriin). Vajadusel rakendada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfaadrenoretseptorite antagonistid
ATC-kood: C02CA04

Doxalfa, toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide, toimeaine nimetus on doksasosiin, mis on kinasoliini derivaat. Doksasosiin blokeerib selektiivselt ja konkureerivalt postsünaptilisi alfa-1-retseptoreid, mis annab talle veresooni laiendavad omadused.

Annustades üks kord ööpäevas, püsib vererõhu kliiniliselt oluline langus 24 tundi pärast manustamist.

Pikaajalise ravi korral doksasosiini kiire toimega tablettidega ei ole täheldatud ravimiga harjumust. Pikaajalise ravi korral on harva täheldatud reniini aktiivsuse tõusu plasmas ja tahhükardiat.

Doksasosiin avaldab soodsat toimet vere lipiididele, kusjuures oluliselt suureneb HDL/üldkolesterooli suhe (ligikaudu 4...13%, võrreldes algväärtusega). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole seni teada.

Doksasosiin parandab puuduliku insuliintundlikkusega patsientidel insuliintundlikkust. On tõestatud, et ravi doksasosiini kiire toimega tablettidega põhjustab vasaku vatsakese hüpertroofia taandarengut. Haigestumuse ja suremuse uuringud ei ole veel lõppenud.

Hüpertensioon

Kahe annuse-toime uuringu (hõlmasid kokku 630 doksasosiiniga ravitud patsienti) analüüs näitas, et patsiendid, kes said raviks kiire toimega tablette annustes 1 mg, 2 mg või 4 mg, allusid samaväärselt ravile ka doksasosiini toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega annuses 4 mg.

Uuringu "*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (Antihüpertensiivne ja lipiidide taset alandav ravi südameataki profülaktikas)" (ALLHAT) vahelduv analüüs näitas, et doksasosiiniga ravitavad patsiendid, kel esineb hüpertensioon ja veel vähemalt üks südame isheemiatõve kliiniline riskifaktor, on kahekordselt ohustatud kroonilisest südamepuudulikkusest, võrreldes kloortalidooni saavate patsientidega. Peale selle esines neil 25% suurem oht kliiniliselt oluliste kardiovaskulaarsete häirete arenguks. Nende leidude tagajärjel lõpetati ravi ALLHAT doksasosiini harul. Suremuse osas ei olnud erinevust.

Mitmel põhjusel nagu erinevused toimes süstoolsele vererõhule ja doksasosiinravi rühmal diureetikumide ärajätmine enne ravi algust, on analüüsi tulemusi raske interpreteerida.

Eesnäärme healoomuline hüperplaasia

On tuvastatud, et doksasosiin inhibeerib fenüülefriinist põhjustatud eesnäärme kontraktsiooni. On tuvastatud, et eesnäärme lihase stroomas, ureetra proksimaalses osas ja kusepõie põhimikus paikneb palju alfa-1-adrenergilisi retseptoreid, millest oleneb silelihaste toonus ureetra eesnääret läbivas osas. Alfa-1- adrenoretseptorite blokeerimine doksasosiini poolt vähendab toonust ureetra eesnääret läbiva osa silelihastes, mis kergendab uriini väljavoolu. See ongi farmakoloogiline põhjendus doksasosiini kliiniliseks kasutamiseks healoomulise eesnäärme hüperplaasia ravis.

Efektiivsuse ja ohutuse uuringud (kokku 1317 doksasosiinravi saanud patsiendiga) on läbi viidud ainult selliste patsientidega, kelle IPSS (*International Prostate Symptom Score* – rahvusvaheline eesnärmeümptomite skoor) on enne ravi algust olnud ≥ 12 ja maksimaalne uriinivool < 15 ml/sek. Nende uuringute andmed näitasid, et patsientidel, kel esines hea ravitulemus doksasosiini 1 mg, 2 mg või 4 mg kiire toimega tablettidega, esineb samaväärne tulemus ka doksasosiini 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast terapeutiliste annuste suukaudset manustamist imenduvad doksasosiini toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid hästi ning maksimaalne tase veres saabub järk-järgult, 6...8 tundi

pärast manustamist. Maksimaalne tase plasmas on ligikaudu üks kolmandik sellest tasemest, mis saavad pärast kiiresti toimeainet vabastavate doksasosiini tablettide manustamist. Kuid minimaalsed tasemed on 24 tunni pärast mõlemal koostisel sarnased.

Toimeainet prolungeeritult vabastavates tablettides sisalduva doksasosiini farmakokineetilised omadused põhjustavad aine taseme väiksemat kõikumist plasmas.

Maksimaalse ja minimaalse taseme suhe doksasosiini toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide korral on vähem kui pool suhtest kiire toimega tablettide korral.

Tasakaalukontsentratsiooni korral on doksasosiini toimeainet prolungeeritult vabastava tableti biosaadavuse suhe kiire toimega tableti biosaadavusse pärast 4 mg annuse manustamist 54% ja pärast 8 mg annust 59%.

Samaaegne söömine suurendab mõningal määral imendumist; AUC suureneb 14% võrra ja $C_{\max}$ 23% võrra, võrreldes manustamisega tühja maku. Samaaegne söömine ei mõjuta $C_{\min}$.

Jaotumine

Ligikaudu 98% doksasosiinist seondub plasmavalkudega. Jaotusruumala: 1 liiter/kg.

Biotransformatsioon

Doksasosiin metaboliseerub eeskätt O-demetüülimise ja hüdroksüülimise teel. Doksasosiin metaboliseerub ulatuslikult, kusjuures alla 5% eritub esialgsel kujul.

Eritumine

Doksasosiini kliirens on 1,3 ml/min/kg.

Eliminatsioon plasmas on kahefaasiline, kusjuures lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 22 tundi, mis võimaldab manustamist üks kord ööpäevas.

Eakad patsiendid

Doksasosiini toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide farmakokineetika uuringud eakatel ei ole näidanud olulisi muutusi noorematega võrreldes.

Neerukahjustus

Doksasosiini kiire toimega tablettide farmakokineetika uuringud neerukahjustusega patsientidel ei ole näidanud olulisi muutusi, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide ja teadaolevalt hepaatilist metabolismi mõjustavate ravimite (nt tsimetidiini) toimete kohta on vähe andmeid. Kliinilises uuringus, mis hõlmasid kahteist keskmise astme maksakahjustusega patsienti, kaasnes doksasosiini ühekordse annuse suukaudse manustamisega 43% võrra suurem AUC ja ligikaudu 30% võrra väiksem kliirens.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvannuse toksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Polüetüleenoksiid

Mikrokristalne tselluloos

Povidoon

all-rac-alfa-tokoferool

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumstearüülfumaraat
Butüülhüdrosütolueen (E321)

Tableti kate

Metakrüülhape – etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Makrogool
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (PVC/PVDC/alumiinium)

10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140 (10x14) toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti sisaldavad pappkarbid

28 või 98 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti sisaldavad kalenderpakendid

Üheannuseline pakend 50 x 1 toimeainet prolongeeritult vabastava tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

532406

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.09.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2012