

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somnols, 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg zopiklooni.
INN. *Zopiclonum*

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): iga tablett sisaldab 0,57 mg laktoosmonohüdraati.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge ümar õhukese polümeerikattega ühelt poolt kumer, teiselt poolt nõgus poolitusjoonega tablett.
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lühiajalist medikamentoosset ravi vajavad unehäired.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annust tuleb kohandada sõltuvalt patsiendi vanusest, kehakaalust ja üldseisundist ning unetuse tüübist.

Kuni 65-aastased täiskasvanud: üks tablett (7,5 mg) üks kord ööpäevas.

Üle 65-aastased patsiendid: soovitatav annus on 3,75 mg (pool tabletti) ööpäevas; annust võib suurendada ühe tabletini ööpäevas (ainult erandjuhul).

Maksafunktsiooni häire või hingamispuudulikkusega patsiendid: soovitatav annus on pool tabletti (3,75 mg) ööpäevas (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni häirega patsiendid: kuigi neerupuudulikkusega patsientidel ei ole zopiklooni või selle metaboliitide kuhjumist täheldatud, on soovitatav ravi alustada poole tabletiga (3,75 mg) ööpäevas (vt lõik 5.2).

Ühelgi juhul ei tohi annus ületada 7,5 mg ööpäevas.

Lapsed: zopiklooni ei tohi kasutada lastel (vanuses alla 18 aasta) ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 4.3).

Ravi kestus

Ravi peab olema nii lühiajaline kui võimalik, kestes mõnest päevast kuni maksimaalselt 2...4 nädalani, sealhulgas annuse järk-järgulise vähendamise periood (vt lõik 4.4):

- mööduv unetus (näiteks reisil viibides): 2...5 päeva,
- lühiajaline unetus: 2...3 nädalat (näiteks pärast rasket õnnetust).

Ravi peab alustama väiksema soovitatud annusega.

Kuidas ravi lõpetada

Enne ravi alustamist peab patsiendile selgitama, et ravi ei ole pikaajaline ning kuidas ravimi kasutamist järk-järgult lõpetada.

Ravi järk-järgulise lõpetamise korral väheneb tagasilöögi unetuse tekkeoht (vt lõik 4.4). Patsiente tuleb teavitada ravi lõpetamise järgselt tekkida võivast tagasilöögi unetusest, et vähendada võimalikest ärajätunähtudest põhjustatud ärevust.

Manustamisviis

Suukaudne. Ravimit manustatakse alati vahetult enne magamaminekut.

4.3 Vastunäidustused

Somnols on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes,
- *myasthenia gravis*,
- raske maksapuudulikkus,
- uneapnoe sündroom,
- raske hingamispuudulikkus,
- lapsed ja noorukid alla 18-aasta.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Somnols tablettide kilekate sisaldab laktoosi ja seetõttu ei tohi seda ravimit kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasifitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

Seda ravimit ei soovitata kasutada koos alkoholiga või rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.6).

Nagu bensodiasepiini tüüpi uinutid, võib ka zopikloon põhjustada väljendunud tasakaaluhäireid. Patsiente tuleb teavitada uinutist tingitud tasakaaluhäirete ja kukkumiste võimalikust ohust.

Tolerantsus

Korduval kasutamisel mitme nädala jooksul võib tekkida bensodiasepiinide ja bensodiasepiini sarnaste ainete toime teatav vähenemine. Zopiklooni puhul ei ole aga täheldatud väljendunud tolerantsuse teket. Annust ei tohi suurendada.

Sõltuvus

Zopiklooniga sarnaste rahustite/uinutite kasutamine võib põhjustada füüsilise (somaatilise) ja psüühilise sõltuvuse või tolerantsuse teket.

Kui kasutatav annus on suurem terapeutilisest annusest, suureneb sõltuvuse tekkerisk annuse suurenedes, ravi kestuse pikenedes ning ravimi kasutamisel koos teiste bensodiasepiinidega. Sõltuvuse tekkerisk on suurem ka patsientidel, kes on kuritarvitanud alkoholi või narkootikume. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Füüsilise sõltuvuse korral kaasnevad ravi järsu lõpetamisega ärajätunähud: unetus, peavalud, lihasvalu, ärevus, pinge, agitatsioon, kognitiivsed häired ja ärrituvus.

Rasketel juhtudel võivad tekkida järgmised sümptomid: derealisatsioon, depersonalisatsioon, hüperakuusia, jäsemete tuimus ja surisemistunne, ülitundlikkus valguse või füüsilise kontakti suhtes, hallutsinatsioonid ja krambid.

Ärajätunähud võivad tekkida mõne päeva jooksul pärast ravi lõpetamist.

Eraldi ärajätunähud võivad tekkida bensodiasepiinide või nende lühitoimeliste analoogide regulaarsel kasutamisel kahe annuse vahepeal, eriti suurte annuste kasutamisel (vt lõik 4.8).

Tagasilöögi unetus ja ärevus

Uinuti kasutamise lõpetamisel võib tekkida mööduv sündroom, mille puhul võivad rahusti/uinuti kasutamiseni viinud sümptomid tekkida uuesti enam väljendunud kujul. Sellega võivad kaasneda muud sümptomid: meeleolu muutused, ärevus ja agitatsioon.

See sündroom tekib põhiliselt pikaajalise ravi järsu lõpetamise või soovitatust suurema annuse kasutamise tõttu. Seetõttu tuleb vältida ravi järsku lõpetamist; ravi tuleb lõpetada annust järk-järgult vähendades ning patsienti sellest teavitada (vt lõik 4.2).

Amneesia

Tavaliselt anterograadne amneesia võib tekkida mitu tundi pärast tableti võtmist, eriti kui uni katkestatakse või kui pärast tableti võtmist magamaminek viibib. Seetõttu soovitatakse tablett sisse võtta siis, kui on kindel soov magama heita (vt lõik 4.2) ning luua tingimused mitmeid tunde kestvaks segamatuks uneks.

Kirjeldatud on ka automaatset tegutsemist amneesia ajal.

Muud psühhiaatrilised ja paradoksaalsed reaktsioonid

Mõnedel patsientidel võivad bensodiasepiinid või bensodiasepiini sarnased ained põhjustada paradoksaalseid reaktsioone:

- unetuse süvenemine, hirmuunenäod,
- närvilisus, ärrituvus, agiteeritus, agressiivsus, raevuhood,
- deliirium, hallutsinatsioonid, somnambulism, psühhootilised sümptomid, ebaadekvaatne käitumine ja muud käitumishäired (vt lõik 4.8).

Need sümptomid võivad kõige sagedamini tekkida eakatel inimestel ja lastel. Nende tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Somnambulism ja sellega seotud käitumine: unes kõndimist ja muud sellega seotud käitumist, nagu „unes sõitmine“, toidu valmistamine ja söömine või telefoniga helistamine, mida hiljem ei mäletata, on kirjeldatud patsientidel, kes olid võtnud zopiklooni ning ei olnud täielikult ärkvel. Sellise käitumise risk suureneb alkoholi ja teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ravimite kasutamisel koos zopiklooniga, samuti zopiklooni kasutamisel maksimaalsest soovitatavast annusest suuremates annustes. Sellise käitumise ilmnemisel tuleb tõsiselt kaaluda zopiklooni ärajätmist (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Juhised

Enne uinuti määramist tuleb võimalusel alati kindlaks teha unetuse põhjus.

Bensodiasepiini või bensodiasepiini sarnast ravimit ei tohi kasutada monoterapiana depressiooni korral ning sellest põhjustatud ärevuse raviks, sest antud ravim võib soodustada suitsiidset käitumist.

Bensodiasepiinid või bensodiasepiini sarnased ravimid ei ole näidustatud põhiravimina psühhoside korral.

Ravi zopiklooniga peab olema lühiajaline või vahelduv, et vähendada ärajätunähtude tekkeriski.

Riskigrupid:

- suurem ettevaatus on vajalik juhul, kui anamneesis on alkoholism või tolerantsus/sõltuvus teistest ainetest,
- hingamispuudulikkusega patsiendid, sest bensodiasepiinid või bensodiasepiini sarnased ained võivad pärssida hingamiskeskust, eriti kuna ärevus ja agitatsioon võivad olla hingamispuudulikkuse sümptomid (vt lõik 4.2),
- raske maksafunktsiooni häirega patsiendid, sest bensodiasepiinid või bensodiasepiini sarnased ained võivad soodustada entsefalopaatia teket ning sellistel juhtudel on need vastunäidustatud,
- üle 65-aastased patsiendid (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav:

Alkohol

Koos alkoholiga kasutamisel võib bensodiasepiinide või bensodiasepiini sarnaste ainete sedatiivne toime tugevneda. Tähelepanuvõime langus võib mõjutada patsiendi autojuhtimise või masinatega

töötamise võimet. Vältida tuleb alkoholsete jookide ja etanooli sisaldavate ravimite samaaegset kasutamist.

Arvestada tuleb koostoimete võimalusega:

Morfiini derivaadid (valuvaigistid, köharavimid ja asendusravi), barbituraadid:

Suurem risk hingamisdepressiooni tekkeks; üleannustamine võib lõppeda surmaga.

Kasutamine koos kesknärvisüsteemi pärssivate ravimitega

- Morfiini derivaadid (valuvaigistid, köharavimid ja asendusravi), barbituraadid, antidepressandid ja sedatiivsed H1 antihistamiinikumid, anksiolüütikumid, neuroleptikumid, klonidiin ja selle analoogid, talidomiid

Kesknärvisüsteemi pärssiva toime tugevnemine.

Tähelepanuvõime langus võib mõjutada patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

- Klosapiin

Suurem risk šoki tekkeks koos hingamis- ja/või südameseiskusega.

Erütromütsiin

Erütromütsiini toimet zopiklooni farmakokineetikale on uuritud kümnel tervel isikul.

Erütromütsiini toimel suurenes zopiklooni AUC 80% võrra, mis näitab, et erütromütsiin võib pärssida CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite metabolismi. Selle tagajärjel võib tugevneda zopiklooni hüpnootiline toime.

Kuna zopikloon metaboliseerub P450 (CYP) 3A4 isoensüümi vahendusel (vt lõik 5.2), võib CYP3A4 inhibiitoritega (nt erütromütsiin, klaritromütsiin, ketokonasool, itrakonasool ja ritonaviir) koosmanustamisel suurened zopiklooni plasmakontsentratsioon. Koos CYP3A4 inhibiitoritega manustamisel võib olla vaja zopiklooni annust vähendada.

Samuti võib zopiklooni plasmakontsentratsioon väheneda, kui sellega samaaegselt manustatakse CYP3A4 indutseerijaid, nagu rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin ja naistepuna. Koos CYP3A4 indutseerijatega manustamisel võib olla vaja zopiklooni annust suurendada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Puuduvad piisavad andmed ravimi võimaliku toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsed on näidanud pöörduvat toimet meeste fertiilsusele suurte annuste kasutamisel (vt lõik 5.3). Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata.

Rasedus

Puuduvad piisavad andmed ravimi kasutamise kohta raseduse ajal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3), mis tähendab võimalikku ohtu inimlootele. Kui zopiklooni kasutatakse raseduse kolmandal trimestril, ei saa välistada ebasoodsate farmakoloogiliste toimete (hüpotoonia, respiratoorsed toimed ja hüpotermia) teket lootel/vastsündinul. Peale selle võib lastel, kelle emad kasutasid raseduse lõpuosas pikaajaliselt zopiklooni, olla tekkinud füüsiline sõltuvus ning esineb teatav risk ärajätunähtude tekkeks postnataalsel perioodil. Seetõttu ei tohi zopiklooni raseduse ajal kasutada.

Zopiklooni ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik.

Kui zopiklooni kirjutatakse fertiilses eas naisele, tuleb teda hoiatada, et rasedumise soovi või kahtluse korral tuleb arstiga ühendust võtta ravimi kasutamise lõpetamise osas.

Imetamine

Zopikloon eritub rinnapiima ja kirjeldatud ravimi sisalduse suhe piimas : plasmas on 0,5. Hinnangute kohaselt võib rinnapiimatoidul imik saada 1,4% ema kehakaalu järgi kohandatud annusest ning ei saa välistada farmakoloogilisi toimeid lapsele (nt uimasust). Seetõttu ei tohi zopiklooni imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Somnols mõjutab oluliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet sedatsiooni, keskendumisraskuste, ähmase nägemise ja lihastalitluse häirete esinemise tõttu. See risk suureneb alkoholi samaaegsel tarvitamisel (vt lõik 4.4). Seetõttu ei soovitata autot juhtida ega masinatega töötada patsientidel, kes kasutavad samaaegselt Somnolsi ja alkoholi. Tähelepanuvõime languse risk on suurem, kui inimene ei ole piisavalt maganud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime on mõru maitse suus. Muud võimalikud kõrvaltoimed on toodud allpool. Psühhiaatrilisi ja närvisüsteemi kõrvaltoimeid täheldatakse kõige sagedamini ühe tunni jooksul pärast ravimi manustamist, kui patsient ei lähe kohe voodisse ja ei jää magama (vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimed on toodud MedDRA organsüsteemi klasside järgi ja vastavalt MedDRA esinemissageduse konventsioonile: 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).

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: ülitundlikkus.

Närvisüsteemi häired

Sage: päeva ajal esinev unisus, tähelepanuvõime langus, kognitiivsed häired.

Aeg-ajalt: vertiigo, peavalu, pearinglus.

Seedetrakti häired

Väga sage: mõru maitse suus on kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime.

Sage: suukuivus.

Aeg-ajalt: iiveldus, düspepsia.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: sügelus ja lööbed.

Silma kahjustused

Kirjeldatud on kahelinägemist.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: anafülaktilised reaktsioonid ja/või angioödeem.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: lihaskrampid.

Teadmata: lihastoonuse langus.

Kirjeldatud on ataksiat.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Harv: libiido muutused.

Psühhiaatrilised häired ja paradoksaalsed reaktsioonid (vt lõik 4.4)

Harv: rahutus, agitatsioon, raevuhood, psühhos, hirmunenäod, hallutsinatsioonid, deliirium, ärrituvus, segasus, agressiivsus, ebaadekvaatne käitumine, mis võib olla seotud amneesiaga, unes kõndimine (vt lõik 4.4).

Amneesia: Terapeutiliste annuste kasutamisel võib tekkida anterograadne amneesia. Selle risk suureneb suurte annuste kasutamisel. Mõningatel juhtudel võib lisaks täheldada käitumishäireid (vt lõik 4.4).

Sõltuvus, tagasilöögi unetus pärast ravimi ärajätmist

Unetus, ärevus, treemor, higistamine, agiteeritus, segasus, peavalu, südamepekslemine, tahhükardia, deliirium, hirmuunenäod, hallutsinatsioonid ja ärrituvus. Väga harvadel juhtudel võivad tekkida ka krambid (vt lõik 4.4).

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: väsimus.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: seerumi transaminaaside ja/või alkaalse fosfataasi aktiivsuse kerge kuni mõõdukas suurenemine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nagu kõikidel üleannustamise juhtudel, tuleb alati arvestada mitme ravimi samaaegse mürgistuse võimalusega, sest sellisel juhul võib prognoos olla halvem. Üleannustamine avaldub üldjuhul kesknärvisüsteemi depressioonina, mille ilmingud varieeruvad unisusest koomani. Kergedel juhtudel on sümptomiteks unisus, segasus ja letargia; raskematel juhtudel ataksia, hüpotoonia, hüpotsioon, hingamisdepressioon ja kooma. Üleannustamine ei ole tavaliselt eluohtlik, juhul kui ravimit ei kasutata koos teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainete, kaasa arvatud alkoholiga. Muud riskifaktorid, nagu kaasuvad haigused või patsiendi nõrgestatud üldseisund, võivad mõjutada sümptomite raskust ja väga harva võib see lõppeda surmaga.

Üleannustamise korral tuleb rakendada tavalisi ettevaatusabinõusid: spetsialiseeritud osakonda suunamine, hingamis- ja kardiovaskulaarsete näitajate jälgimine ning vajadusel sobivate lahuste infusioon. Kui üleannustamine on aset leidnud vähem kui tund tagasi, tuleb esile kutsuda oksendamine (kui patsient on teadvusel); muudel juhtudel tuleb teha maoloputus ja hoida hingamisteed avatuna. Kui üleannustamine on aset leidnud varem, saab ravimi imendumist vähendada aktiivselt manustades.

Tahtliku või tahtmatu üleannustamise diagnoosimiseks ja/või raviks võib kasutada flumaseniili. Flumaseniili antagonistlik toime zopikloonile võib põhjustada närvisüsteemi häireid (krambid). Zopiklooni suure jaotusruumala tõttu ei ole hemodialüüs üleannustamise korral efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Uinutid ja rahustid: bensodiasepiini sarnased ained;
ATC-kood: N05CF01

Zopikloon (Somnols) on bensodiasepiini sarnane tsüklopürrolooni rühma kuuluv uinuti. Kuigi zopikloon ei ole struktuurilt sarnane bensodiasepiinidega, on selle farmakoloogilised toimed samasugused nagu bensodiasepiinidel: anksiolüütiline, sedatiivne, hüpnootiline, krambivastane ja lihaseid lõõgastav.

Need toimed on seotud selektiivse agonistliku toimega tsentraalsetele retseptoritele, mis kuuluvad GABA (BZ1 ja BZ2) makromolekulaarsete retseptorite kompleksi, moduleerides nende retseptorite kaudu kloriidiooni kanalite avanemist. On leitud, et zopikloon pikendab une kestust ja parandab une kvaliteeti ning vähendab öiseid ja varahommikusi ärkamisi. Seda toimet täiendavad iseloomulikud tulemused elektroentsefalograafial. Uneuringud on tõestanud, et unetusega patsientidel zopikloon lühendab une esimese faasi ja pikendab une teise faasi kestust, samal ajal säilitades ja pikendades sügava une faase (III ja IV), ning ei mõjuta paradoksaalset (REM) und.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

7,5 mg suukaudse manustamise järgselt imendub zopikloon kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,5...2 tunni jooksul ning vastavad väärtused 3,75 mg ja 7,5 mg annuse manustamise järgselt on ligikaudu 30 ng/ml ja 60 ng/ml. Zopiklooni biosaadavus on umbes 80%. Imendumist ei mõjuta ravimi võtmise aeg, korduvate annuste manustamine või kasutaja sugu.

Jaotumine

Ravimi jaotumine kudedesse on kiire. Seonduvus plasmavalkudega on vähene (ligikaudu 45%) ja mitteküllastuv. Zopiklooni valkudega seonduvuse tõttu on risk koostoimete tekkeks väga väike.

Jaotusruumala on 91,8...104,6 liitrit.

Soovitatud annuste kasutamisel on zopiklooni eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 5 tundi.

Korduva manustamise järgselt ravimi kuhjumist ei teki ja individuaalsed erinevused on väga väikesed.

Bensodiasepiinid ja bensodiasepiini sarnased ained läbivad hematoentsefaal- ja platsentaarbarjääri ning erituvad rinnapiima. Imetamise ajal on zopiklooni kineetiline profiil sarnane rinnapiimas ja plasmas. Rinnapiimaga lapseni jõudev zopiklooni kogus on hinnanguliselt kõige rohkem 1,0% ema ööpäevasest annusest.

Biotransformatsioon

Zopikloon metaboliseerub ulatuslikult maksas.

Zopiklooni põhimetaboliidid inimestel on N-oksiid-zopikloon (loomadel farmakoloogiliselt aktiivne) ja N-desmetüül-zopikloon (loomadel farmakoloogiliselt inaktiivne). *In vitro* uuring näitas, et tsütokroom P450 (CYP) 3A4 on põhiline isoensüüm, mis osaleb zopiklooni mõlema metaboliidi ning CYP2C8 osaleb N-desmetüül-zopiklooni moodustumises.

Vastavad poolväärtusajad (hinnatuna uriinist saadud andmete põhjal) on ligikaudu 4,5 tundi ja 7,4 tundi. Loomadel ei ole ensüüminduktsiooni täheldatud isegi suurte annuste kasutamisel.

Eliminatsioon

Muutumatu kujul zopiklooni madal renaalse kliirensi väärtus (keskmiselt 8,4 ml/min) võrreldes plasma kliirensiga (232 ml/min) näitab, et zopiklooni kliirens on põhiliselt metaboolne. Ravim eritub uriiniga (umbes 80%) vabade metaboliitidena (N-oksiid- ja N-desmetüül-derivaadid) ja roojaga (umbes 16%).

Riskigrupid

Eakatel patsientidel on täheldatud maksas toimuva metabolismi vähest langust ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist ligikaudu 7 tunnini; erinevad uuringud ei ole näidanud ravimi kuhjumist plasmas korduva manustamise järgselt.

Neerupuudulikkuse korral ei ole ravimi pikaajalise manustamise järgselt leitud zopiklooni või selle metaboliitide kuhjumist. Suure jaotusruumala tõttu ei ole hemodialüüs üleannustamise ravis efektiivne (vt lõik 4.9).

Maksatsirroosiga patsientidel on vähenenud demetüleerimise tõttu zopiklooni plasma kliirens selgelt vähenenud (ligikaudu 40%); seetõttu tuleb nendel patsientidel annust muuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suurte annuste manustamine koertele ja rottidele põhjustas hepatotoksilisi toimeid, koertel ka aneemiat. Rottidega läbi viidud uuringutes täheldati pahaloomulise rinnanäärme kasvaja riski suurenemist, mida võib seletada 17-beeta-östradiooli sisalduse suurenemisega. Kilpnäärme kasvaja esinemissagedus suurenes TSH sisalduse suurenemise tõttu.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ja küülikutel täheldati ravimiga seotud loote kehakaalu langust. Peri- ja postnataalses uuringus rottidel täheldati elussündide arvu annusega seotud vähenemist, poegade kehakaalu ja postnataalse elulemuse langust. Rottidel täheldati suurte annuste

kasutamisel isaslooma viljakuse langust spermatooside vähenenud liikuvuse ja morfoloogiliste kõrvalekallete tõttu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Kartulitärklis
Magneesiumstearaat
Ränidioksiid (Syloid 244 FP)
Naatrium tärklisglükolaat (Tüüp A)

Tableti polümeerikatte koostis

Opadry II White 33G28707, mis sisaldab:

- Hüdroksüpropüülmetüülselluloos (hüpromelloos)
- Titaandioksiid (E 171)
- Laktoosmonohüdraat
- Polüetüleenglükool 3000 (makrogool)
- Triatsetiin

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 õhukese polümeerikattega tabletti alumiiniumfooliumist ja polüvinüülkloriidkilest blisterpakendis. 1, 2 või 3 blisterpakendit (10, 20 või 30 tabletti) pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lāti
Tel.: +371 67083205
Faks: +371 67083505
e-mail: grindeks@grindeks.lv

8. MÜÜGILOA NUMBER

384902

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

07.06.2002 / 4.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014