

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİTROLİNGUAL® pump spray

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

48 mg'lık 1 sprey doz 0,400 mg gliseril trinitrat (nitrogliserin) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6,1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dil altı sprey

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Anjina pektoris ataklarında,
- Anjina pektoris profilaksisinde (epizodik kardiyak ağrıyı tetiklemesi olası durumların hemen öncesinde örn; fiziksel aktivite vb),
- Akut kardiyak enfarktüste,
- Akut sol kalp yetmezliğinde (akut sol ventriküler fonksiyon bozukluğu ile seyreden akut miyokardiyal yetersizlik),
- Kateter kullanımına bağlı koroner spazmlarda veya koroner anjiyografisinde.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

Pozoloji

Hekim tarafından başka bir dozaj şeması önerilmediyse anjina pektoris krizi başlangıcında veya anjina pektoris krizlerini tetiklemesi olası bir efordan hemen önce 0.4 mg ila 0.8 mg'lık doz (bir veya iki sprey) kullanılır.

Akut sol kalp yetmezliği veya miyokard enfarktüsünde, dolaşım kontrol edilerek ve sistolik kan basıncının 100 mmHg' nin üzerinde olması koşuluyla 0.4.ila 1.2 mg gliseril trinitrat (1 ila 3 sprey) uygulanmalıdır. İstenen etkilerin sağlanmaması durumunda 10 dakika sonra aynı dozlar tekrarlanabilir.

Koroner anjiografiden önce profilaktik olarak 0.4 ila 0.8 mg gliseril trinitrat (1 ila 2 sprey) uygulanır.

Uygulama şekli

Kullanmadan evvel koruyucu kapak çıkarılır, ilk kez kullanılması esnasında doz kamarasını doldurmak için pompaya bir kez basılır ve içeride kalmış olan hava dışarı püskürtülür. Bu işlem için pompaya bir kez sonuna kadar basılmalıdır. Bu işlem, sprey uzun süre kullanılmadığı durumlarda da yapılmalıdır. Kullanmadan önce şişenin sallanmasına gerek yoktur.

Spreyi uygulama sırasında şişe düz olarak tutulmalı, pompanın püskürtme deliği dil altına mümkün olduğunca yakın olmalıdır. Pompa deliği elle kolay hissedilebilir şekilde üretildiği için gece kullanımı kolaydır.

PÜSKÜRTMELER 30 SANİYE ARA İLE, NEFES TUTULARAK YAPILMALIDIR. İLAÇ SOLUNUM YOLUNA ÇEKİLMEMELİDİR.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Ciddi (ağır) böbrek ve karaciğer yetmezliğinde NİTROLİNGUAL® pump spray doktor kontrolünde ve dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri de düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

NİTROLİNGUAL® pump spray çocuklarda kullanılmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

NİTROLİNGUAL® pump spray yaşlı insanlarda kullanıldığında ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Bu nedenle ilacı ilk kullanımı esnasında hastanın oturur pozisyonda bulunması gerekmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

NİTROLİNGUAL® pump spray kontrendike olduğu durumlarda kullanılmamalıdır veya doktor kontrolü ile yarar / zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak kullanılmalıdır.

Kullanılması kontrendike olan durumlar:

- İlacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine ve nitro bileşiklerine aşırı duyarlılık,
- Akut dolaşım yetersizliği (şok, dolaşım kolapsı),
- Intra-aortik kontrpulsasyon ya da pozitif inotropik ilaçlar ile sol ventrikül diastol sonu basıncının yeterince yükseltilemediği kardiyojenik şok,
- Toksik pulmoner ödem,
- Ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olduğu durumlarda),
- Yüksek intrakraniyal basıncın eşlik ettiği hastalıklar (örn; kafa travması ya da geçirilmiş beyin kanaması)
- Erektile disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (sildenafil ve benzeri fosfodiesteraz inhibitörleri örn; vardenafil, tadalafil vb) veya pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için kullanılan bazı ilaçlar,
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati,
- Konstriktif perikardit,
- Perikardiyal tamponad,
- Primer pulmoner hipertansiyonda (özellikle koroner kalp hastalığı olan kişilerde),
- Kapalı açılı glokom,
- Ciddi anemi,
- Düzeltilememiş hipovolemi,
- Hipoksemi,
- Serebral dolaşım yetersizliği.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NİTROLİNGUAL® pump spray aşağıda belirtilen rahatsızlıkları olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır;

- Düşük dolum basınçlı örn; akut miyokard enfarktüsü hastalarında, sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda (sol ventrikül yetmezliği) dikkatli kullanılmalıdır. Bu durumlarda NİTROLİNGUAL® pump spray kullanılırken, sistolik kan basıncının 90 mmHg' nin altına inmesinden kaçınılmalıdır.
- Aortik ve/veya mitral stenoz,
- Dolaşım düzenlenmesinde ortostatik bozukluklara yatkınlık durumunda,
- Ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği (*bkz. Bölüm 4.2. Böbrek/Karaciğer yetmezliği*),
- Akciğer hastalığınız var ise,
- Hipotiroid hastalarında,
- Hipotermi durumunda,
- Malnütrisyonunda,
- NİTROLİNGUAL® pump spray kullanımına tolerans veya diğer nitratlara karşı çapraz tolerans gelişimine karşı dikkatli olunmalıdır.
- 24 saat içinde sürekli ve sık aralıklarla kullanılması hemodinamik etkilerin azalmasına neden olabileceğinden hastaların hemodinamik parametreleri, sürekli kontrol edilmelidir.
- NİTROLİNGUAL® pump spray diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında hipotansiyonu arttırabilir. Bu nedenle ilacın ilk kullanımı esnasında hastanın oturur pozisyonda bulunması gerekmektedir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Bu ilacın aşağıdaki etkileşimleri göz önüne alınmalıdır:

Diğer vazodilatörler, antihipertansifler, beta adrenerjik reseptör blokörleri, kalsiyum kanal antagonistleri, nöroleptikler ya da trisiklik antidepresanlar ve alkol NİTROLİNGUAL® pump spray'in antihipertansif etkisini güçlendirebilir.

NİTROLİNGUAL® pump spray ayrıca, morfin benzeri analjeziklerin metabolizmasını yavaşlatabilirler.

Nitrik oksit vericileri ile (Örn: NİTROLİNGUAL® pump spray) erektil disfonksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılan bazı ilaçların (sildenafil ve benzeri fosfodiesteraz inhibitörleri örn; tadalafil, vardenafil vb) ya da pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisi için kullanılan bazı ilaçların, bir arada kullanılması hipotansif etkiyi artırır. Bu sebeple nitrik oksit vericilerinin örn: NİTROLİNGUAL® pump spray'in etkin bileşeninin bu ilaçlar ile bir arada verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.Kontrendikasyonlar).

Bu ilaçların, nitrik oksit (NO)/siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolağı üzerindeki bilinen etkileri ile uyumlu olarak, erektil fonksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılan ilaçlar; sildenafil ve diğer fosfodiesteraz inhibitörleri (örn; tadalafil, vardenafil) nitratların hipotansif etkisini artırır, nitrik oksit vericileri ve nitratın herhangi bir formu ile bu ilaçların birlikte kullanılması kontrendikedir. Erektile fonksiyon bozukluğu veya pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisi için kullanılmakta olan ilaçlar ile tedavi edilen bir hasta hızlı etkili bir nitrate ihtiyacı olursa (örn: akut anjina pectoris atağı durumlarında) vakit kaybetmeden hastaneye götürülmelidir.

Organik nitratlar (örn; isosorbid dinitrat, isosorbid-5-mononitrat) ile daha önce tedavi edilen hastalarda, istenen etkinin sağlanabilmesi için gliseril trinitrat dozunun artırılması gerekebilir.

Dihidroergotamin (DHE) ile birlikte kullanıldığında, NİTROLİNGUAL® pump spray DHE seviyesinde artışa yol açabilir ve bu durum onun hipotansif etkisini güçlendirir.

Heparin ve gliseril trinitrat eş zamanlı kullanıldığında heparinin etkisi azalır. Kan koagülasyon parametrelerini sık aralıklar ile izleyerek, heparin dozu buna uygun olarak ayarlanmalıdır. Gliseril trinitrat kullanımına son verilmesinin ardından, kan koagülasyonunun azalabileceği (PTT değerinde belirgin artış) dikkate alınarak, heparin dozunun azaltılması gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

NİTROLİNGUAL® pump spray'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

NİTROLİNGUAL® pump spray'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ ve-veya/ doğum /ve-vaya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir ve insanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. NİTROLİNGUAL® pump spray gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Nitrogliserinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Nitrogliserinin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da NİTROLİNGUAL® pump spray tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve NİTROLİNGUAL® pump spray tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda, hamileliğin özellikle ilk üç ayında yapılmış yeterli çalışma yoktur. Oral kullanımı için hayvanlarda üreme çalışması yapılmamıştır. Intraperitoneal veya intravenöz kullanımından

sonra hayvanlar ile üreme çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar fertilité, üreme kapasitesi, embriyo toksisitesi, perinatal ve postnatal gelişimi üzerine olmuştur. Vücut ağırlığının kg başına 5-20 mg'lık doza kadar dahi embriyo, fetus ve genç hayvan üzerinde herhangi bir toksik etki göstermemiştir. Özellikle teratojenik etkisinin olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Bu nedenle NİTROLİNGUAL® pump spray gerekli olduğu durumlarda ilaçtan beklenen yarar/zarar değerlendirildikten sonra mutlaka doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NİTROLİNGUAL® pump spray normal kullanımda bile araç kullanma kabiliyetini, makine kullanımını etkiler. Bu etki özellikle tedavinin başlangıcında, dozun artmasında, bir başka ilaç yerine kullanılmasında ve alkol ile birlikte kullanıldığında belirginleşir. Bu nedenle araç ve makine kullanırken, dikkat gerektiren işlerin yapılması esnasında NİTROLİNGUAL® pump spray uygulanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik denemeler ve pazarlama deneyimlerinde elde edilen yan etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre verilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjioödeminde dahil olduğu alerjik reaksiyonlar, ciddi anafilaktik şok

Sinir Sistemi Hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, sersemlik, bayılma hissi, huzursuzluk

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Şiddeti artan anjina, refleks taşikardi, bradikardiyal aritmi, disritmi, periferik ödem

Yaygın olmayan: Kardiyovasküler kolaps, kan basıncındaki düşüklüğün neden olduğu anjina pectoris semptomlarında artma (paradoksik nitrat reaksiyonu), çarpıntı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, postural hipotansiyon, rebound hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, bağırsak inkontinansı, kserostomi

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonları, yüz-boyun kızarması, deri döküntüsü, ekfoliyatif dermatit, dermatit, ürtiker, siyanoz

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar inkontinansı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Tolerans gelişmesi ve diğer nitro bileşiklerine karşı çapraz tolerans oluşması, yüksek dozda etki kaybı, methemoglobinemi (yüksek dozda), halsizlik, soluk renk, aşırı terleme

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

NİTROLİNGUAL® pump spray'in aşırı dozda kullanımında ortaya çıkan yan etkiler aşağıda sıralanmıştır:

Ortostatik düzenleyici mekanizmalarda bozukluk sonucu kan basıncının aşırı düşmesi, refleks taşikardi, baş ağrısı, halsizlik, sersemlik, uyku hali, yüz-boyun kızarması, mide bulantısı, kusma ve ishal görülür.

Yüksek dozda gliseril trinitrat alınması durumunda, gliseril trinitratın metabolizması sırasında oluşan nitrit iyonlarına bağlı kollaps, methemoglobinemi, siyanoz, dispne, taşipne görülür.

Ayrıca yüksek dozda kafa içi basıncın artmasına bağlı olarak serebral semptomlar görülür.

Kronik doz aşımı durumunda, klinik açıdan anlamı çelişkili de olsa, methemoglobin düzeyinde artış saptanmıştır.

Tedavisi:

Gastrik lavaj, hastanın bacaklarının yükseltilmesi gibi genel acil yaklaşım tedbirlerine ek olarak, hastanın yaşamsal parametreleri yoğun bakım koşulları altında izlenmeli ve gerekiyorsa düzeltilmelidir.

Belirgin hipotansiyon ve/veya şok durumunda sıvı replasmanı yapılmalıdır. Çok istisnai olgularda, kardiyovasküler tedavi amacıyla, norepinefrin ve/veya dopamin infüzyonu uygulanabilir. Ancak, epinefrin ve benzeri ilaçların kullanımı kontrendikedir.

Methemoglobinemi olması durumunda, aşağıdaki antidotlar yan etkinin ciddiyetine göre kullanılabilir.

1. Vitamin C: 1 g PO ya da intravenöz sodyum tuzu
2. Metilen mavisi: %1' lik metilen mavisi enjeksiyonu 50 mL' e kadar, i.v.
3. Toluidine mavisi: Sadece i.v. olarak ilk dozda 2 - 4 mg/kg vücut ağırlığı, eğer gerekiyorsa 1 saat aralıklarla 2 mg/kg vücut ağırlığı doz tekrarlanabilir.
4. Oksijen tedavisi, hemodiyaliz, kan transfüzyonu.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Organik nitratlar

ATC kodu: C01DA02

Gliseril trinitratın vasküler düz kaslar üzerine direkt gevşetici etkisi vardır ve vazodilatasyona sebep olur.

Postkapillar kapasitans damarlar ve geniş arterler, özellikle koroner arterlerin hala yanıt verebilen bölümleri, direnç damarlarına göre daha fazla etkilenirler. Sistemik vasküler sistemdeki vazodilatasyon kalbe venöz dönüşü azaltarak venöz kapasiteyi artırır (periferik göllenme). Ventriküler hacim ve dolum basıncı azalır (ön-yük azalması). Küçülmüş ventriküler çap ve azalmış sistolik duvar tansiyonu miyokardiyal enerjiyi ve oksijen gereksinimini azaltır.

Kardiyak doluş basıncında azalma iskemi tehdidi altındaki subendokardiyal duvar katmanlarının perfüzyonunu artırır. Bölgesel duvar hareketi ve atım hacmi düzeltilir.

Geniş perikardiyal arterlerin dilatasyonu sadece sistemik azalmaya (art-yük azalması) neden olmamakta, aynı zamanda pulmoner ejeksiyon direncinde de azalmaya yol açmaktadır.

Gliseril trinitrat sfinkterler dahil, kalın ve ince bağırsaklar, özofagus, bronş kasları, eferent üriner sistem kasları, safra kesesi kasları ve safra kaslarını gevşetir.

Moleküler seviyede nitratlar, nitrik oksit ve siklik guanosin monofosfat oluşumu yoluyla gevşemeye yol açmak suretiyle etki ederler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Gliseril trinitrat bağırsaklardan tamamiyle emilir. Ancak, bu yoldan uygulandığında yaygın bir ilk-geçiş metabolizmasına maruz kalır. Ayrıca, kanda spontan hidrolize uğrar.

Dil altı kullanımında hızlıca ağız boşluğundan absorbe olur. Sistemik yararlanımı yaklaşık % 39 civarındadır.

Terapötik kan seviyesi: 0,1 nanogram/mL- 3 (-5) ng/mL'dir.

Plazma konsantrasyonu:

Dil altı uygulamadan sonra gerek bireyin kendisinde gerekse bireyler arasında plazma konsantrasyonu açısından yaygın bir değişkenlik sözkonusudur.

0,4 mg'lık dil altı dozunda, C_{max} :1,9 ng (nanogram)/mL \pm 1,6 ng/mL (değişkenlik katsayısı % 87) ve t_{max} : 5 ± 2 min (ortalama 2-10 dak.).

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 60'dır.

Biyotransformasyon:

Gliseriltrinitrat, hızlıca metabolize olur. Metabolizması, dinitrat ve mononitratlara hidroliz olması ile gerçekleşir. NİTROLİNGUAL® pump spray, yoğun olarak karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğramaktadır. Gliseril trinitrat karaciğerde, diğer birçok hücrede (örn; eritrositler) olduğu gibi, bir veya daha fazla nitrat grubunun moleküler ayrılması ile metabolize olur.

Eliminasyon:

Gliseril trinitratın yarılanma ömrü kısadır (1-4 dakika). Dil altı uygulamada yarılanma ömrünün 2.5 – 4.4 dakika olduğu bildirilmiştir.

Gliseril trinitrat metabolizmasına ek olarak, metabolitlerinde böbrek yoluyla eliminasyonu söz konusudur. İnaktif metabolitleri idrardan atılmaktadır.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

a. Akut toksisite

LD₅₀

Sıçanlar : (i.v.) 40.83 mg/kg vücut ağırlığı
(oral) 525.00 mg/kg vücut ağırlığı

Köpekler : (i.v) 19.00 mg/kg vücut ağırlığı

Otopsi yapılan deney hayvanlarında patolojik bulgulara rastlanmamıştır.

b. Kronik toksisite

13 haftalık bir çalışmada aşağıdaki dozlarda oral yolla verilen gliseril trinitrat toksik etkiler göstermemiş, sadece yüksek dozda sıçanların kilo alımında bir düşüş saptanmıştır.

Köpekler : 5 mg /kg /gün'e kadar

Sıçanlar : 234 mg/kg /gün'e kadar

Fareler : 608 mg/kg/gün'e kadar

d. Mutajenik ve tümörjenik potansiyel

Köpeklere, 12 aylık bir periyot boyunca 25 mg/kg/gün'e kadar oral dozlar uygulanmıştır. Yalnızca doza bağlı hafif bir methemoglobin formasyonu gözlemlenmiştir. Başka bir toksik etki görülmemiştir.

Sıçanlarda, iki yıl 38,1 mg/kg/gün'e kadar uygulamanın ardından kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı toksik etki gözlenmemiştir. Daha yüksek dozlarda kilo alımı oldukça yavaşlatılmış ve methemoglobin formasyonunun yanı sıra hepatoselüler değişiklikler görülmüştür.

Farelere iki yıl boyunca 114 mg/kg/gün'e kadar dozlar uygulanmıştır. Bu miktarlar herhangi bir toksisite işareti olmaksızın tolere edilmiştir. Daha yüksek dozlarda, kilo alımında ve methemoglobin formasyonunda azalma olabilir. Başka hiçbir toksik etki gözlenmemiştir.

Her biri 0,4 mg gliseril trinitrat içeren 25 sprey dozluk olası maksimum günlük doz varsayıldığında, insanlarda maksimum toplam alım 10 mg olabilir. Bu, 70 kg ağırlığındaki bir insanda yaklaşık 0,14 mg/kg vücut ağırlığına karşılık gelir. Bu doz, uzun süreli çalışmalarda güvenli biçimde tolere edilen dozdan önemli ölçüde düşüktür. Gliseril trinitratın tümörijenik potansiyelini belirlemeye yönelik güncel modern tekniklerle yapılmış uzun süreli hayvan çalışması yoktur. Gliseril trinitrat, mutajenik etkisi açısından ayrıntılı biçimde test edilmemiştir. Bakterilerde yapılan bir gen mutasyonu çalışması (AMES testi) negatif sonuç vermiştir.

e. Üreme toksisitesi

İnsanlarda, hamileliğin özellikle ilk üç ayında yapılmış yeterli çalışma yoktur. Oral kullanımı için hayvanlarda üreme çalışması yapılmamıştır. Intraperitoneal veya intravenöz kullanımından sonra hayvanlar ile üreme çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar fertilité, üreme kapasitesi, embriyo toksisitesi, perinatal ve postnatal gelişimi üzerine olmuştur. Vücut ağırlığının kg başına 5-20 mg'lık doza kadar dahi embriyo, fetus ve genç hayvan üzerinde herhangi bir toksik etki göstermemiştir. Özellikle teratojenik etkisinin olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Anne sütünde etkili olabilecek konsantrasyonuna karar vermek için yapılan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

| | |
|---|-----------|
| Orta-zincirli trigliseritler (Miglyol 812) | 36.695 mg |
| Dehidrate alkol | 9.600 mg |
| Orta zincirli kısmi gliseritler (İnwitör 742) | 0.960 mg |
| Nane esansı | 0.345 mg |

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor.

6.3. Raf mr

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

NİTROLİNGUAL® pump spray 25 C' yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanmalıdır. Isı ve ışıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Dereceli pompası ile birlikte cam şişeler

Bir şişe 14.2 g (15.4 mL) zelti içerir.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği’’ ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. Ve Tic. Ltd.şti.

şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı.Beyan Sok.

No:12 Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

118/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.11.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ