

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİTROLİNGUAL® pump spray

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

48 mg'lık 1 sprey doz 0,4 mg gliseril trinitrat (nitrogliserin) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dilaltı sprey

Berrak renksiz, hafif sarı bir çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Anjina pektorisinin profilaksisi ve varyant anjinanın tedavisinde,
- Akut sol ventrikül yetmezliğine bağlı sekonder pulmoner ödemin acil tedavisi için uygun intravenöz tedavi uygulanana kadar uygulanabilir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Pozoloji

Yaşlı insanlar dahil olmak üzere yetişkinler

Anjina

Kriz başlangıcında veya tetikleyici olayın öncesinde: dilaltına bir veya iki 400 mikrogram ayarlı doz püskürtülür. Semptomlar çözülmezse, bu uygulama 5 dakikalık aralıklarla en fazla bir ya da 2 kez daha tekrar edilebilir. Toplamda en fazla üç kez uygulanmalıdır. Semptomlar toplam üç dozdan sonra çözülmediyse, hasta derhal tıbbi yardım almalıdır. Egzersize bağlı anjinanın önlenmesi veya diğer tetikleyici şartlar için: olaydan hemen önce dilaltına bir veya iki 400 mikrogram ayarlı doz püskürtülür.

Sol ventrikül yetmezliği

Dilin altına iki adet 400 mikrogram ayarlı doz mümkün olduğunca çabuk püskürtülür.
Uygulama gerektiğinde doz tekrarlanabilir.

Uygulama Şekli

Anjina için uygulama sırasında, semptomatik postural hipotansiyon riski nedeniyle, hasta dinlenmeli, ideal olarak oturma pozisyonu almalıdır. Sol ventrikül yetmezliği için uygulama sırasında hasta dik pozisyonda tutulmalıdır.

Şişe en üstteki valf kafası ile dikey olarak tutulmalıdır. Pompa yeniyse veya bir hafta veya daha uzun bir süredir kullanılmamıŐsa, ilk alıŐtırma havaya bırakılmalıdır. Püskürtme deliği daha sonra ağzına mümkün olduğunca yakın yerleŐtirilmelidir. Doz, dilin altına püskürtülmeli ve ağız, her dozdan hemen sonra kapatılmalıdır. Sprey solunmamalıdır.

Hastalara valfin üzerindeki parmak koyulan kısma denk gelen püskürtme deliğinin pozisyonuna alıŐmaları ve gece kullanımının kolaylaŐması için bilgi verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliğinde kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon

Hipotansiyon ve senkop yaşlı insanlarda nitrat kullanımı ile ilgili özel bir problem olabilir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda gliseril trinitrat kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

NİTROLİNGUAL® aşağıdaki hastalarda kullanılmamalıdır:

- Aktif maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karŐı aşırı duyarlılık,
- Hipovolemik Şok dahil olmak üzere akut dolaşım Őoku,
- İntraaortal kontrpulsasyon veya pozitif inotropik ilaçlar ile yeterince yüksek bir sol ventriküler diyastol sonu basıncı sağlanmadıkça kardiyojenik Şok,
- Ciddi hipotansiyon (90 mm Hg'nin altındaki sistolik kan basıncı),
- Ciddi anemi,
- Olası artmış kafa içi basıncı (ör. serebral hemoraji veya kafa travması),
- Ciddi mitral stenoz,

- Arteriyal hipoksemi,
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatinin neden olduğu anjina (çıkış yolu obstrüksiyonunu arttırdığı için),
- Erektile disfonksiyon veya pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisi için kullanılan fosfodiesteraz inhibitörlerinin eşzamanlı uygulanması, örneğin sildenafil, vardenafil, tadalafil (Bkz. Bölüm 4.5).
- Hipotansiyona neden olabileceğinden çözülebilir guanilat siklaz uyarıcıları (riodiguat gibi) ile birlikte kullanımını kontrendikedir.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşağıda belirtilen rahatsızlıklara sahip hastalarda, özellikle doktor tarafından dikkatli bir izleme yapılması gereklidir:

- Kalp debisinin korunması için yeterli ön yükün önemli olduğu hastalarda (örneğin; mitral stenoz, perikardiyal tamponad, konstriktif perikardit, ortostatik bozukluk) vazodilatatör uygulanması bu hastalarda klinik durumu kötüleştirebileceği için,
- Etki eksikliği, erken miyokard infarktüsünün bir göstergesi olabilir.
- Semptomlar hipotansiyon ile presipite olabileceğinden serebrovasküler hastalığı olanlarda,
- Gliseril trinitrat hipoksemiye kötüleştirebileceği için akciğer hastalığı veya kor pulmonalesi olan hastalarda,
- Miyokard infarktüsündeki bu durumda bradikardi ile arteriyel hipotansiyon oluşabilir; Bunun refleks aracılı olduğu düşünülmektedir.

Gliseril trinitrat kullanımını, taşikardi ve azalan aortik diastolik basıncın zararlı etkileri nedeniyle aort darlığı ile ilişkili sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda miyokardiyal kan akımını tehlikeye sokabilir.

Belirgin koroner arter hastalığının eşlik etmediği valvüler aort stenozu olan az sayıda hastada supin pozisyonda yapılan ayrıntılı hemodinamik çalışmalar sublingual gliseril trinitrat ile olumsuz etki göstermemiştir.

Bununla birlikte, anjina ve orta-şiddetli valvüler aort darlığı olan ve ayakta tedavi gören hastaların tedavisinde temkinli olmak gerekmektedir.

Tüm gliseril trinitrat preparatlarında olduğu gibi, bu tıbbi ürün, yeni başlayan glokomu olan hastalarda (göz içinde yüksek basınç olduğu için) dikkatli kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün az miktarda her “puf” da 100 mg dan az etanol (alkol) içerir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Nitrik oksit / siklik guanosaın monofosfat (cGMP) yolu üzerinde bilinen etkileri ile tutarlı olarak, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin (örneğin sildenafil, vardenafil ve tadalafil) nitratların hipotansif etkilerini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. Kan basıncında ciddi ve muhtemelen tehlikeli bir düşüş olabilir. Bu, bayılma, bilinç kaybı ve paradoksal miyokardiyal iskemisi ile sonuçlanabilir ve ölümcül olabilir. Bu nedenle bu tür kullanım kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3) Eğer erektil disfonksiyon veya pulmoner arteriyel hipertansiyon için bu ilaçlarla tedavi edilen bir hastada hızlı etkili bir nitrat gerekiyorsa, yakından izlenmelidir.

Hipotansif etkileri olan diğer ajanlarla tedavi (örneğin vazodilatatörler, antihipertansifler, diüretikler, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar ve sapropterin) gliseril trinitratın hipotansif etkisini artırabilir. Bu ajanlara ek olarak, gliseril trinitrat kullanımı ile hipotansiyon ve senkop riski alkol ile artabilir.

N-asetilsistein gliseril trinitratın vazodilatatör etkilerini artırabilir.

Gliseril trinitratın etkilerine tolerans olasılığı, uzun etkili nitrat preparatları ile birlikte kullanıldığında göz önüne alınmalıdır.

Sistemik nitratların heparinin antikoagülan etkilerini azaltabileceğine dair kanıtlar vardır. Sistemik nitratlar ve heparin birlikte kullanıldığında antikoagülasyonun erken ve sık olarak izlenmesi önerilir.

Dihidroergotamin (DHE) ile birlikte kullanıldığında, gliseril trinitrat DHE seviyesini artırabilir ve sonuç olarak hipertansif etkisini artırabilir.

Çözülebilir guanilat siklaz uyarıcısı olan riosigat ile NİTROLİNGUAL®'in birlikte kullanımı hipotansiyona neden olabilir. Bu nedenle NİTROLİNGUAL® ile riosigatın birlikte kullanımı kontrendikedir.

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®'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

Hayvan çalışmaları hamilelik, embriyo fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim açısından zararlı etkiler göstermemiştir. Bununla birlikte, bu hayvan bulgularının insan ile ilgisi bilinmemektedir. Gebeliği sırasında gliseril trinitratın uygulanması kararı sadece anneye beklenen yararın fetüse getireceği olası herhangi bir riskten daha büyük olması halinde alınmalıdır.

NİTROLİNGUAL®'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 (Bkz. Bölüm 5.3) ve insanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. NİTROLİNGUAL® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Gliseril trinitratın veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren çocuk için bir risk göz ardı edilemez. Emzirmeye devam etmeme / devam etmeme veya gliseril trinitrat tedavisinden vazgeçilmesinin / devam edilmesi çocuk için emzirmenin yararı ve kadın için tedavi yararı göz önüne alındığında bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları, doğurganlığa göre zararlı etkiler göstermemiştir. Ancak bu hayvan bulgularının insana uygunluğu bilinmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NİTROLİNGUAL® ile tedaviden sonra hipotansiyon, baş dönmesi ve senkop bildirildiği için, araç ve makine kullanımında dikkatli olunması önerilir. Hastaların, spreyi kullandıktan sonra araç ve makine kullanmadan önce en az beş dakika beklemeleri önerilir. Hastanın fenalık hissi, baş dönmesi ya da kendini iyi hissetmemesi durumunda, hasta daha iyi hissetmek için beklemelidir. Bu, özellikle tedavinin başlangıcında, doz artırımında, tıbbi ürünün değiştirilmesi sırasında veya alkolle birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıda sistem organ sınıfı ve sıklığına göre listelenmiştir.

Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanır:

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Methemoglobinemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, sersemlik

Yaygın olmayan: Bayılma

Çok seyrek: Serebral iskemi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi

Yaygın olmayan: Artmış anjina pektoris belirtileri, bradikardi, siyanoz

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon*, yüzde kızarıklık

Yaygın olmayan: Dolaşım kolapsı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek: Solunum yetmezliği

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Mide bulantısı, kusma

Bilinmiyor: Dilde şişme**, dilde kabarma

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik dermatit**

Çok seyrek: Eksfoliyatif dermatit, ilaç döküntüsü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Asteni

Araştırmalar

Yaygın: Kan basıncı düşüşü*

*Özellikle tedavi başlangıcı ve doz artışında

** aşırı duyarlılık reaksiyonları ile bağlantılı olduğu bilinen semptomlar

Gliseril trinitrat yüksek dozlarda kusma, siyanoz, huzursuzluk, methemoglobinemi ve solunum bozukluğuna neden olabilir.

Gliseril trinitrat tedavi sırasında, hipoventilasyonun olduğu alveolar bölgelerde kan akımının rölatif yeniden dağılması nedeniyle geçici hipoksemi meydana gelebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/ risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezine (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

Bu etkiler tedavi sırasında bildirilen reaksiyonlara benzer olmakla beraber büyüklüğü ve / veya ciddiyeti daha belirgin olabilir.

Kızarıklık, şiddetli baş ağrısı, boğulma hissi, hipotansiyon, bayılma, huzursuzluk, bulanık görme, solunum bozukluğu, bradikardi ve nadiren, siyanoz ve methemoglobinemi oluşabilir. Az sayıda hastada bulantı, kusma, halsizlik, terleme ve senkop ile şoka benzer bir reaksiyon olabilir.

Çok yüksek dozlarda, serebral semptomlarla intrakraniyal basınçta bir artış meydana gelebilir. Kolik ağrısı ve diyare gibi ek gastrointestinal etkiler de bildirilmiştir.

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: Kardiyak hastalıklarda kullanılan vazodilatörler, organik nitratlar
ATC kodu: C01DA02

Gliseril trinitrat, koroner arterlerde dilatasyon ve kalbin işini azaltmak suretiyle anjina pektoris hafifletir.

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.

Dilaltı 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:

Dilaltı uygulamadan sonra gerek bireyin kendisinde gerekse bireyler arasında plazma konsantrasyonu açısından yaygın bir değişkenlik söz konusudur.

0,4 mg'lık dilaltı 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[®], 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). Dilaltı 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

c. Mutajenik ve tümörijenik potansiyel

Köpeklerle, 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.

d. 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
Etanol (susuz)	9,600 mg

Orta zincirli kısmi gliseritler (İnwitör 742) 0,960 mg

Nane yağı 0,345 mg

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

NİTROLİNGUAL® 25 °C'yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalı, ısı ve ışıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Dereceli pompası ile birlikte cam şişeler

Bir şişe 15,4 mL çözelti içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.

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: 21.04.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ