

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lonnoten, tabletten 10 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg minoxidil.

Hulpstof met bekend effect: 90 mg lactose als lactosemonohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte tot licht geelbruine, ronde, half ovale tabletten, met een breukstreep. Met op de ene zijde "10" en op de andere zijde "U" en "137".

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lonnoten is bestemd voor de behandeling van ernstige hypertensie, die onvoldoende gereageerd heeft op een behandeling met zoutbeperking, diuretica en één of meer bloeddrukverlagende middelen in een voor de patiënt maximaal te verdragen dosis. Lonnoten mag uitsluitend worden toegepast in combinatie met een diureticum ter voorkoming van retentie van water en zout en met een β -blokker ter onderdrukking van de door de perifere vasodilatatie veroorzaakte reflectoire tachycardie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Teneinde tachycardie en natrium- en vochtretentie te voorkomen, dient de patiënt vóór start van Lonnoten ingesteld te worden op een sympaticolyticum, bij voorkeur een bètablokker (b.v. 80 - 160 mg propranolol per dag of een andere bètablokker in equivalente dosering), en een diureticum, bij voorkeur een thiazide-diureticum of chloortalidon. Indien het gebruik van een bètablokker gecontraïndiceerd is, dient in plaats daarvan minimaal 24 uur voor start van de minoxidil behandeling met methyldopa (twee keer per dag 250 - 750 mg) te worden gestart.

Tijdens de therapie met minoxidil dient de dosering van het sympaticolyticum op geleide van hartfrequentie en bloeddruk te worden aangepast. Indien ondanks het gebruik van een thiazide-diureticum of chloortalidon sprake is van vochtretentie (gewichtstoename van meer dan 2 kg) tijdens therapie met minoxidil, dient spironolacton te worden toegevoegd of dient de patiënt over te schakelen op furosemide.

Patiënten ouder dan 12 jaar

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 5 mg/dag. Zo nodig kan de dosering worden verhoogd tot 20 mg per dag en daarna tot 40 mg/dag (toegediend als een enkelvoudige dosering of in twee gelijk verdeelde doses). De dosis dient te worden verhoogd in stappen van 5 tot 10 mg per dag. Tussen de dosisaanpassingen dient minstens een interval van drie dagen in acht te worden genomen. Wanneer

een dosis van 50 mg minoxidil wordt bereikt, kan de dosis worden verhoogd met 25 mg per dag tot een maximale dosis van 100 mg per dag.

Indien de gewenste verlaging van de diastolische bloeddruk meer dan 30 mm Hg bedraagt, dient de dosering over twee dagelijkse doses te worden verdeeld om de schommelingen in de bloeddruk tot een minimum te beperken.

Patiënten jonger dan 12 jaar

Minoxidil mag alleen gebruikt worden bij kinderen met ernstige hypertensie waarbij eveneens sprake is van orgaanschade, en waarbij andere behandelingen hebben gefaald. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van minoxidil bij kinderen, met name voor de leeftijdscategorie jonger dan 1 jaar. De aanbevolen doseringen kunnen slechts als globale leidraad voor behandeling worden beschouwd aangezien deze zijn gebaseerd op de publicatie van enkele case reports en onderzoeken waarbij slechts een klein aantal kinderen betrokken was. De aanvangsdosis op basis van deze rapporten is 0,2 mg/kg minoxidil, toegediend als één enkele dosis of verdeeld over meerdere doseringen. Bij titratie dient de dosering zeer voorzichtig met stappen van 0,1 tot 0,2 mg/kg/dag en met een interval van ten minste 3 dagen te worden verhoogd. Het effectieve dosisbereik is 0,25 tot 1,0 mg/kg/dag. De maximale dosis is 50 mg/dag.

Bij kinderen mag behandeling met minoxidil alleen worden gestart onder zorgvuldig toezicht van een specialist in het ziekenhuis.

Patiënten met nierinsufficiëntie of dialysepatiënten

Voor patiënten met nierinsufficiëntie of die gedialyseerd worden, kunnen lagere doses minoxidil vereist zijn (zie rubriek 4.4).

Verminderde leverfunctie

Voor patiënten met verminderde leverfunctie kan een aangepaste dosering worden overwogen. De behandeling dient te worden gestart met een verlaagde dosis eenmaal per dag, en vervolgens tot de laagste effectieve dosis te worden getitreerd om het gewenste therapeutische effect te verkrijgen (zie rubriek 5.2). De farmacokinetiek van minoxidil is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Lonnoten is gecontraïndiceerd bij feochromocytoom, omdat het door zijn bloeddrukverlagende werking de afscheiding van catecholamines vanuit de tumor zou kunnen stimuleren.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lonnoten mag uitsluitend worden toegepast door specialisten met een uitgebreide ervaring in de hypertensiebehandeling. Het instellen van de therapie dient bij voorkeur klinisch te geschieden. Bij het instellen van de therapie is een regelmatige controle (ten minste 1 x per week) door de behandelende arts vereist.

Lonnoten mag alleen worden gebruikt bij hypertensieve patiënten die niet, of onvoldoende reageren op de gebruikelijke middelen of die onaanvaardbare bijwerkingen kregen van dergelijke middelen.

Pediatrische patiënten

Bij gebruik bij kinderen is het vooral van belang om geschikte en op de patiënt afgestemde doseringen van minoxidil, bètablokkers en diuretica te kiezen. Kinderen dienen onder zorgvuldig toezicht van een specialist in het ziekenhuis te staan. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is voorzichtigheid geboden. Het optreden van perifeer oedeem of andere symptomen die een aanwijzing kunnen zijn voor congestief hartfalen of pericardiale of pleurale effusie dienen nauwlettend in de gaten

te worden gehouden. De nierfunctie dient te worden gecontroleerd. Lichaamsgewicht en urineproductie dienen eveneens te worden gecontroleerd.

Tijdens behandeling met minoxidil is regelmatige follow-up vereist.

Voor aanvang van de behandeling dienen ouders en verzorgers te worden geïnformeerd over de kans op het optreden van hypertrichose.

Patiënten met nierinsufficiëntie of dialysepatiënten

Bij patiënten met nierfalen of patiënten die met hemodialyse worden behandeld kan het nodig zijn om de dosering te verlagen (zie rubriek 4.2).

Myocardinfarct

Patiënten die een myocardinfarct hebben gehad, mogen alleen worden behandeld met Lonnoten nadat stabilisatie van hun post-infarcttoestand is opgetreden.

Chronisch hartfalen of primaire pulmonale hypertensie

Lonnoten dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten die lijden aan chronisch hartfalen of aan patiënten met primaire pulmonale hypertensie.

Natrium- en waterretentie

Lonnoten dient gebruikt te worden in combinatie met een diureticum om waterretentie, oedeem en mogelijke hartdecompensatie te voorkomen. Hemodilutie kan optreden, wat kan leiden tot een tijdelijke daling in hematocriet-, hemoglobine- en erythrocytenwaarde (initieel tot ongeveer 7%, waarna herstel plaatsvindt naar de waarden voor de start van de behandeling).

Het lichaamsgewicht van de patiënt evenals de water- en elektrolytenhuishouding dienen nauwkeurig te worden gevolgd. Als er aanwijzingen zijn van vochtretentie dient een striktere diuretische behandeling, alleen of in combinatie met een natriumbepert dieet, te worden ingesteld. Dit geldt met name voor patiënten met linker ventrikel hypertrofie en voor patiënten met een diastolische disfunctie van het hart. Natrium- en waterretentie met een gewichtstoename van meer dan 1 tot 1,5 kg kan de effectiviteit van Lonnoten verminderen; daarom dienen de patiënten terdege te worden ingelicht over het feit dat de diuretica zorgvuldig dienen te worden gebruikt, dat hun natriumintake dient te worden beperkt en dat zij zich regelmatig dienen te wegen.

Tachycardie

Omdat Lonnoten een vasodilatator is, kunnen bij risicopatiënten reflectoire tachycardie en eventueel angina pectoris optreden. Het is aanbevolen om Lonnoten in combinatie met een bètablokker of andere middelen die het sympatische zenuwstelsel onderdrukken te gebruiken om een dergelijke respons te voorkomen of af te zwakken.

ECG veranderingen

Kort na de start van de behandeling met Lonnoten zijn bij ongeveer 60% van de patiënten veranderingen op het ECG te zien. In het ST-segment kunnen grote veranderingen optreden zonder dat ischemie wordt aangetoond. Deze asymptomatische veranderingen verdwijnen doorgaans bij voortzetting van de behandeling met Lonnoten. Als de behandeling met Lonnoten wordt gestaakt, geeft het ECG hetzelfde beeld als vóór de behandeling.

Hypertrichose

Bij de meeste patiënten die met Lonnoten worden behandeld komt hypertrichose voor en alle patiënten dienen voor deze mogelijkheid te worden gewaarschuwd voordat ze met de therapie beginnen. Bij de meeste patiënten zal sprake zijn van verlenging, verdikking en toegenomen pigmentatie van het fijne lichaamshaar. Doorgaans zullen deze tekenen zich 3 tot 6 weken na het begin van de behandeling manifesteren. Ze manifesteren zich aanvankelijk in het gezicht en kunnen enigszins afnemen bij verdere behandeling. Hypertrichose was echter bij minder dan 10% van de patiënten nauwelijks of niet verdraagbaar. Eén tot zes maanden na stopzetting van de therapie is spontane terugkeer naar de toestand van vóór de behandeling te verwachten.

Hematologische afwijkingen

Trombocytopenie en leukopenie zijn sporadisch gemeld.

Pericarditis, pericardiale effusie en tamponade

Hoewel een causaal verband niet is aangetoond, maken verscheidene rapporten melding van pericarditis na toediening van minoxidil.

Bij ongeveer 3% - 5% van alle behandelde patiënten werden pericardiale effusie en bij gelegenheid harttamponade vastgesteld. Dit probleem komt vooral voor bij chronische dialyse patiënten en bij patiënten met chronisch hartfalen. Terwijl in vele gevallen de pericardiale effusie gepaard gaat met andere potentiële oorzaken, zijn er gevallen geweest waarbij deze potentiële oorzaken van effusie niet aanwezig waren. Patiënten dienen goed te worden gecontroleerd op iedere aanwijzing van een pericardiale effusie en bij enig vermoeden dient een echocardiogram te worden gemaakt. Een striktere diuretische therapie, dialyse, een pericardpunctie of chirurgisch ingrijpen kan vereist zijn. Wanneer de effusie niet verdwijnt, dient het staken van de minoxidiltoediening te worden overwogen en rekening houdend met de klinische status van de patiënt dient uitgezien te worden naar andere middelen voor het onder controle brengen van de hypertensie.

Indien de Lonnoten therapie dient te worden gestaakt bij een patiënt die effectief werd behandeld, dient de dosis geleidelijk te worden afgebouwd en vervangen door een ander bloeddrukverlagend middel om de bloeddruk onder controle te houden.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De werking van Lonnoten kan additief zijn met die van gelijktijdig toegediende antihypertensiva. De interactie van Lonnoten met sympathicolitica zoals guanethidine of betanidine kan tot een excessieve bloeddrukverlaging en/of orthostatische hypotensie leiden.

Indien mogelijk dient geruime tijd voordat met Lonnoten wordt begonnen, met guanethidine te worden gestopt. Indien dit niet mogelijk is, dient de behandeling met Lonnoten in het ziekenhuis te worden ingesteld en dient de patiënt nauwgezet op orthostatische complicaties te worden gemonitord.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van minoxidil tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Bij oraal gebruik van minoxidil is hypertrichose (reversibel) waargenomen bij neonaten van enkele tijdens de zwangerschap met minoxidil behandelde vrouwen. Er is echter te weinig ervaring om te bepalen of, naast hypertrichose, er ook een risico bestaat op aangeboren afwijkingen bij het kind.

In dierstudies is reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3).

Nadelige effecten op het kind kunnen niet worden uitgesloten. Om deze reden dient Lonnoten niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Minoxidil wordt uitgescheiden in de moedermelk. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er dient te worden besloten of borstvoeding dient te worden gestaakt of dat behandeling met minoxidil dient te worden gestaakt dan wel niet dient te worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind afgewogen dient te worden tegen het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van minoxidil op de vruchtbaarheid bij de mens.

In een fertiliteitsstudie met mannelijke en vrouwelijke ratten werd een dosis gerelateerde vermindering gezien van het aantal concepties in het therapeutische dosisbereik.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van minoxidil op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan beïnvloed worden door de individuele respons op de behandeling, in het bijzonder in het begin van de therapie.

4.8 Bijwerkingen

Hypertrichose

Verlenging, verdikking en toegenomen pigmentatie van het fijne lichaamshaar werden bij de meeste met minoxidil behandelde patiënten vastgesteld. Er werden geen endocriene afwijkingen ter verklaring van de abnormale haargroei vastgesteld. De haargroei is vooral storend voor kinderen en vrouwen. De patiënten dienen terdege over deze bijwerking te worden ingelicht vóór met de minoxidiltherapie wordt begonnen. De haargroei begint meestal drie tot zes weken na de aanvang van de therapie. Bij het stopzetten van de minoxidil toediening, stopt ook de nieuwe haargroei. Het kan echter één tot zes maanden duren vooraleer de toestand zoals vóór de behandeling terugkeert.

Pediatrische patiënten

In een post-registratie studie waarin 50 patiënten behandeld werden met oraal minoxidil trad reversibele pericardiale effusie op bij één patiënte van 2 jaar oud met een voorgeschiedenis van chronisch nierfalen en peritoneale dialyse. Daarnaast was de geschatte totale blootstelling (gebaseerd op gegevens uit een periode van slechts negen maanden) ongeveer 17.000 patiëntjaren. Het geneesmiddel werd echter bij kinderen vrijwel niet gebruikt.

Orgaan/ systeem-klasse	Ze er vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Soms ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Zelden ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1.000$)	Ze er zelden ($< 1/10\ 000$)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoe- ningen				Leukopenie, Trombocyto- penie		
Voedings- en stofwisselingsstoornis- sen		Vocht- retentie, Natrium- retentie, Oedeem				

Orgaan/ systeem-klasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Soms ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Zelden ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10\ 000$)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Hartaandoeningen	Tachycardie (zie rubriek 4.4), Pericarditis (zie rubriek 4.4)	Peri-cardiale effusie (zie rubriek 4.4), Hart-tampnade (zie rubriek 4.4)				Angina pectoris
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Pleura-effusie			
Maagdarmstelselaandoeningen		Gastro-intestinale intolerantie				
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hypertrichose, Haarkleurveranderingen			Huiduitslag, Stevens-Johnson syndroom, Bulleuze dermatitis		Toxische epidermale necrolyse
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gevoelige borsten			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen						Perifeer oedeem in combinatie met of zonder gewichttoename
Onderzoeken	Abnormaal elektrocardiogram					Stijging van creatinine en ureum

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Hypotensie zal in de meeste gevallen plaatsvinden in combinatie met gedeeltelijke blokkade van het sympatische zenuwstelsel (guanethidine-achtige effecten of alfa-adrenerge blokkade). De aanbevolen behandeling is intraveneuze toediening van normale zoutoplossing. Sympathomimetica, zoals noradrenaline (norepinefrine) of adrenaline (epinefrine), dienen te worden vermeden vanwege hun overmatige hartstimulerende werking. Fenylefrine, angiotensine II en vasopressine, die het effect van minoxidil tegengaan, dienen alleen te worden gebruikt als duidelijk sprake is van onvoldoende doorbloeding van een vitaal orgaan. Daarnaast is lethargie en sporadisch coma beschreven. In geval van een acute overdosering kunnen de gebruikelijke absorptieverminderende maatregelen

(maagspoelen indien kort na inname en bij potentieel ernstige intoxicaties, geactiveerde kool met laxans) genomen worden. De verdere therapie bestaat uit toediening van intraveneuze zoutoplossing, eventueel gecombineerd met dopamine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, ATC-code: C02DC01

Lonnoten (minoxidil) is een oraal actieve, perifere vasodilatator.

Werkingsmechanisme

Minoxidil verlaagt een verhoogde systolische en diastolische bloeddruk door de perifere vasculaire weerstand te verminderen door middel van vasodilatie. Het gladde spierweefsel van de arteriolen is het aangrijpingspunt van het relaxerende effect van minoxidil. De actieve metaboliet van minoxidil opent het ATP-gevoelige kalium (K^+ ATP)-kanaal, wat efflux van K^+ , hyperpolarisatie en relaxatie van de gladde spieren teweegbrengt.

Secundaire werking

Sympathische reflexen, overgebracht door baroreceptoren, zorgen voor een secundaire stijging van de hartslag en verhogen zo het hartslagvolume. Daarnaast wordt de plasmarenineactiviteit verhoogd door middel van stimulering van het sympathische zenuwstelsel, wat leidt tot een verhoogde angiotensine II-concentratie met een daarop volgende hogere aldosteronsecretie. Op die manier wordt de renale natriumuitscheiding verminderd en neemt de extracellulaire ruimte toe. Incidenteel kan de longslagaderdruk stijgen na toediening van alleen minoxidil, echter met de aanbevolen gelijktijdige behandeling (bètablokker plus diureticum) neemt deze af.

Pediatrische patiënten

Aangezien ernstige hypertensie waarbij therapie met meerdere geneesmiddelen nodig is bij kinderen zelden voorkomt, werd in het ontwikkelingsprogramma het gebruik van minoxidil bij kinderen beperkt en is er over het gebruik bij kinderen weinig gepubliceerd. Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik bij kinderen jonger dan 10 jaar; het betreft hier ongeveer 40 patiënten, van wie er acht jonger dan 1 jaar waren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening bij de mens wordt ten minste 90% van de minoxidil opgenomen in het spijsverteringskanaal. Minoxidil wordt binnen 15-30 minuten in het plasma waargenomen. Maximale plasmaspiegels worden ongeveer 1 uur na toediening bereikt.

Uit onderzoek blijkt dat de antihypertensieve werking en de biologische beschikbaarheid van minoxidil tabletten en orale oplossing (met elk 5 mg minoxidil) vergelijkbaar zijn. De antihypertensieve werking, de maximale bloedconcentratie, de tijd totdat deze bereikt werd en de AUC was gelijk voor beide formuleringen en bioequivalentie werd aangetoond.

Er treedt geen accumulatie op bij chronische toediening. De biologische beschikbaarheid van minoxidil na een enkele dosis en na chronische orale toediening is vergelijkbaar.

Eiwitbinding

Minoxidil wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden.

Distributie

Minoxidil passeert de bloed-hersenbarrière niet.

Biotransformatie

Ten minste 90% van de toegediende minoxidil wordt in de lever gemetaboliseerd. Bij de mens is de primaire metaboliet minoxidil-O-glucuronide. Daarnaast worden er twee hydrofiele metabolieten gevormd. Deze metabolieten hebben een zwakkere antihypertensieve werking dan het werkzame bestanddeel zelf.

Eliminatie

Bij de mens nemen de plasmaconcentraties van minoxidil af met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 4 uur. Echter, minoxidil heeft wel een werkingsduur van meerdere dagen.

Minoxidil en zijn metabolieten zijn dialiseerbaar.

De renale klaring van minoxidil komt overeen met de glomerulusfiltratiesnelheid.

Tijdens gebruik van minoxidil konden geen substantiële veranderingen in de glomerulusfiltratiesnelheid en de renale plasmastroom worden waargenomen.

Er zijn op dit moment geen farmacokinetische gegevens beschikbaar die betrekking hebben op het gebruik van minoxidil bij kinderen.

Verminderde leverfunctie

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd naar minoxidil bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie.

In een farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met milde cirrose kregen acht patiënten met door biopsie aangetoonde milde cirrose en acht gezonde proefpersonen een eenmalige dosis van 5 mg minoxidil. De eliminatiesnelheidsconstante van minoxidil was bij patiënten met cirrose significant verlaagd met ongeveer 21%. Hoewel niet statistisch significant, was de AUC met 51% verhoogd bij patiënten met cirrose in vergelijking met gezonde proefpersonen. Voor patiënten met een verminderde leverfunctie dient een aangepaste dosering te worden overwogen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

In dierstudies zijn na herhaalde toedieningen van hoge doseringen cardiotoxische effecten waargenomen. Deze effecten, die zijn gerelateerd aan de farmacologische werking van minoxidil, zijn niet relevant voor de mens bij therapeutische doseringen.

In reproductie toxiciteitstudies leidde orale toediening van minoxidil bij blootstellingen gelijk aan of net boven de maximale aanbevolen therapeutische dosis bij de mens, tot een toename van foetale resorptie bij konijnen, maar niet bij ratten. Deze effecten zijn toegeschreven aan maternale toxiciteit. Er waren geen aanwijzingen voor teratogene effecten. In een fertiliteitstudie met mannelijke en vrouwelijke ratten werd een dosis gerelateerde vermindering gezien van het aantal concepties in het therapeutische dosisbereik.

Pediatrische patiënten

Er zijn op dit moment geen gegevens beschikbaar die betrekking hebben op onderzoek naar de toxiciteit bij jongere dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat

Microkristallijne cellulose

Maïszetmeel

Colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lonnoten tabletten zijn verpakt in een HDPE fles met 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 08426

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 april 1982

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.5: 12 oktober 2021