

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nadexam 1,5 mg/5 mg tablete s prirejenim sproščanjem
Nadexam 1,5 mg/10 mg tablete s prirejenim sproščanjem


2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA


Ena tableta vsebuje 1,5 mg indapamida in 6,935 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.
Ena tableta vsebuje 1,5 mg indapamida in 13,87 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 10 mg amlodipina.

Pomožna snov z znanim učinkom: 104,5 mg laktoze monohidrata
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s prirejenim sproščanjem

Bela, okrogla, filmsko obložena, dvoslojna tableta s prirejenim sproščanjem s premerom 9 mm in vtisnjeno oznako  na eni strani.

Roza, okrogla, filmsko obložena, dvoslojna tableta s prirejenim sproščanjem s premerom 9 mm in vtisnjeno oznako  na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadexam je indiciran kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem indapamida in amlodipina z enako kombinacijo jakosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ena tableta na dan v enkratnem odmerku, najbolje zjutraj, ki jo mora bolnik pogoltniti celo z vodo in je ne sme žvečiti.

Za začetno zdravljenje fiksna kombinacija odmerkov ni primerna.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba titracijo izvesti s posameznimi učinkovinami.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Nadexam pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Pri hudi ledvični okvari (očistek kreatinina pod 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano. Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna.

Starejši (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Starejše lahko zdravite z zdravilom Nadexam glede na delovanje ledvic.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Pri hudi okvari jeter je zdravljenje kontraindicirano.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočila za prilagoditev odmerjanja amlodipina niso bila določena, zato je treba odmerek izbrati previdno in pričeti z odmerki s spodnje meje odmernega območja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini, druge sulfonamide, derivate dihidropiridinov ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min)
- jetrna encefalopatija ali huda okvara delovanja jeter
- hipokaliemija
- huda hipotenzija
- šok (vključno s kardiogenim šokom)
- zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje)
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Jetrna encefalopatija:

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, lahko tiazidni in tiazidom sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v hepatično komo. Zaradi prisotnosti indapamida, mora bolnik v takšnem primeru takoj prenehati z jemanjem zdravila Nadexam.

Fotosenzitivnost:

Pri tiazidnih in njim sorodnim diuretikih so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzitivna reakcija, je priporočljivo prenehati z zdravljenjem. Če je ponovna uvedba diuretika potrebna, je priporočljivo izpostavljen dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi UVA žarki.

Previdnostni ukrepi

Hipertenzivna kriza:

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili dokazani.

Ravnovesje vode in elektrolitov:

- Natrij v plazmi:

Vrednost natrija v plazmi morate izmeriti pred začetkom zdravljenja in tudi kasneje v rednih presledkih. Znižanje vrednosti natrija v plazmi je lahko sprva asimptomatično, zato je nujno redno spremljanje, ki mora biti še pogostejše pri starostnikih in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Hiponatriemija s hipovolemijo lahko povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

- Kalij v plazmi:

Izguba kalija s hipokaliemijo je največje tveganje pri jemanju tiazidnih in sorodnih diuretikov. Hipokaliemija lahko povzroči mišične motnje. Poročali so o primerih rhabdmiolize, predvsem v okviru hude hipokaliemije. Tveganje za pojav hipokaliemije (< 3,4 mmol/l) morate preprečiti pri določenih rizičnih skupinah, kot so starostniki, podhranjeni in/ali tisti, ki jemljejo več zdravil hkrati, bolniki s cirozo z edemi in ascitesom, bolniki

s koronarno arterijsko boleznijo in bolniki s srčnim popuščanjem. Pri njih hipokaliemija poveča kardiotoksičnost pripravkov digitalisa in tveganje za pojav aritmij.

Posamezniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je motnja prirojena ali iatrogena. Hipokaliemija in bradikardija sta torej predispozicijska dejavnika za nastanek hude aritmije, zlasti za potencialno smrtno aritmijo torsades de pointes.

Pri vseh naštetih skupinah bolnikov morate pogosteje meriti kalij v plazmi. Prvo meritev kalija v plazmi opravite v prvem tednu po začetku zdravljenja. Če odkrijete hipokaliemijo, jo morate odpraviti. Hipokaliemija, ugotovljena v povezavi z znižano koncentracijo magnezija v serumu, je lahko neodzivna na zdravljenje, če se magnezij v serumu ne popravi.

- **Magnezij v plazmi:**

Za tiazide in njim sorodne diuretike, vključno z indapamidom, so dokazali, da povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko privede do hipomagneziemije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

- **Kalcij v plazmi:**

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno povečanje vrednosti kalcija v plazmi. Očitna hiperkalcemija lahko nastane zaradi še neodkritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje morate prekiniti pred pregledom delovanja obščitničnih žlez.

Glukoza v krvi:

Zaradi prisotnosti indapamida je pri bolnikih s sladkorno boleznijo pomembno, da merite glukozo v krvi, zlasti če je prisotna hipokaliemija.

Srčno popuščanje:

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je potrebno pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za kasnejše srčno-žilne dogodke ter umrljivost.

Delovanje ledvic:

Tiazidni in sorodni diuretiki so popolnoma učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali samo minimalno okvarjeno delovanje ledvic (vrednost kreatinina v plazmi pod 25 mg/l, se pravi 220 µmol/l pri odraslih). Pri starostnikih morate navedene vrednosti kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol. Diuretik na začetku zdravljenja povzroči izgubo vode in natrija in s tem hipovolemijo, ki zmanjšuje glomerulno filtracijo. Posledica so lahko povečane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi. Tovrstno prehodno funkcijsko ledvično popuščanje nima posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, lahko pa poslabša že obstoječe ledvično popuščanje.

Amlodipin se lahko pri bolnikih z ledvično okvaro uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe plazemskih koncentracij amlodipina niso povezane s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Učinki kombinacije učinkovin v zdravilu Nadexam niso bili preizkušeni pri zmanjšanem delovanju ledvic. V primeru ledvične okvare naj odmerek zdravila Nadexam sledi odmerku posameznih učinkovin.

Sečna kislina:

Zaradi prisotnosti indapamida se pri bolnikih s hiperurikemijo lahko poveča nagnjenost k napadom protina.

Delovanje jeter:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje: priporočila za prilagoditev odmerjanja niso bila določena. Zdravljenje z amlodipinom je zato potrebno začeti z odmerki s spodnje meje odmernega območja ter ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot ob povečevanju odmerka.

Učinki kombinacije učinkovin v zdravilu Nadexam niso bili preizkušeni pri okvarjenem delovanju jeter. Glede na učinek indapamida in amlodipina, je zdravilo Nadexam kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter, pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter pa je potrebna previdnost.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem:

Sulfonamidi ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo nenadno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev jemanja zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Športniki:

Športniki naj upoštevajo, da zdravilo vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven rezultat testov za doping.

Starejši:

Starejše bolnike lahko zdravite z zdravilom Nadexam glede na delovanje ledvic (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pomožne snovi:

Zdravila Nadexam ne smejo jemati bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

Vsebnost natrija

Zdravilo Nadexam vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Povezane z indapamidom:

Kombinacije, ki niso priporočljive:

Litij:

Povečanje koncentracije litija v plazmi z znaki prevelikega odmerjanja, kot pri prehrani brez soli (zmanjšanje izločanja litija z urinom). Če bolnik mora jemati diuretik, pozorno spremljajte vrednosti litija v plazmi in prilagodite odmere.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost:

Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes, kot so, vendar niso omejena na:

- antiaritmčne učinkovine skupine IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmčne učinkovine skupine III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilij),
- nekatere antipsihotike:
 - fenotiazine (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
 - benzamide (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - butirofenone (npr. droperidol, haloperidol),
 - druge antipsihotike (npr. pimozid);
- druge učinkovine (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin).

Povečano tveganje za pojav ventrikularnih aritmij, zlasti *torsades de pointes* (hipokaliemija je dejavnik tveganja). Pred uvedbo tovrstnih kombinacij se mora izmeriti vrednost kalija in odpraviti morebitno hipokaliemijo. Klinično spremljanje, meritve elektrolitov v plazmi in elektrokardiogram.

Predpisujte zdravila, ki nimajo te pomanjkljivosti, da povzročajo torsades de pointes v prisotnosti hipokaliemije.

Nesteroidni antirevmatiki (sistemski), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilna kislina v

velikih odmerkih (≥ 3 g na dan):

Možnost zmanjšanja antihipertenzivnega učinka indapamida.

Tveganje za pojav akutne odpovedi ledvic pri dehidriranih bolnikih (zmanjšana glomerulna filtracija). Bolnika hidrirajte, na začetku zdravljenja spremljajte delovanje ledvic.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE):

Tveganje za pojav nenadne hipotenzije in/ali akutne odpovedi ledvic ob uvedbi zdravljenja z zaviralcem ACE pri bolnikih z obstoječim pomanjkanjem natrija (zlasti pri bolnikih z stenozo ledvične arterije).

Bolnikom s hipertenzijo, pri katerih je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo pomanjkanje natrija, morate:

- bodisi prekiniti zdravljenje z diuretikom 3 dni pred začetkom zdravljenja z zaviralcem ACE in, če je potrebno, ponovno uvesti diuretik, ki ne varčuje s kalijem;
- ali predpisati zaviralec ACE v majhnih začetnih odmerkih, ki jih povečujete postopoma.

Pri *bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem* začnite z zelo majhnim odmerkom zaviralca ACE, lahko po zmanjšanju odmerka sočasno danega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.

Pri vseh bolnikih morate spremljati delovanje ledvic (vrednost kreatinina v plazmi) v prvih tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.

Druga zdravila, ki povzročajo hipokaliemijo: amfotericin B (i.v.), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakosaktid, stimulantna odvajala

Povečano tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka).

Spremljajte vrednost kalija v plazmi in jo popravite, če je potrebno. Posebej morate biti pozorni na to pri bolnikih, ki sočasno jemljejo digitalis. Predpisujte nestimulantna odvajala.

Pripravki digitalisa:

Hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata nagnjenost h toksičnim učinkom digitalisa.

Spremljajte vrednost kalija, magnezija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

Baklofen:

Povečan antihipertenzivni učinek.

Bolnika hidrirajte, na začetku zdravljenja spremljajte delovanje ledvic.

Alopurinol:

Sočasno zdravljenje z indapamidom lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Kombinacije, ki jih morate upoštevati:

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (amilorid, spironolakton, triamteren):

Smiselne kombinacije so koristne za nekatere bolnike, vendar lahko vseeno prihaja do hipokaliemije ali hiperkaliemije (zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo). Spremljajte vrednost kalija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

Metformin:

Povečano tveganje za nastanek laktacidoze zaradi metformina, ki jo sproži morebitno funkcijsko ledvično popuščanje povezano z jemanjem diuretikov, zlasti diuretikov Henlejeve zanke. Ko vrednost kreatinina v plazmi preseže 15 mg/l (135 μ mol/l) pri moških in 12 mg/l (110 μ mol/l) pri ženskah, ne uporabljajte metformina.

Jodirana rentgenska kontrastna sredstva:

Pri bolnikih pri katerih je prisotna dehidracija zaradi diuretikov je tveganje za pojav akutne odpovedi ledvic povečano, zlasti ob velikih odmerkih jodiranih rentgenskih kontrastnih sredstev.

Rehidracija pred dajanjem jodiranih spojin.

Imipraminu sorodni antidepresivi, nevroleptiki:

Povečanje antihipertenzivnega učinka in povečanje tveganja za ortostatsko hipotenzijo (seštevanje učinka).

Kalcij (kalcijeve soli):

Tveganje za pojav hiperkalcemije zaradi zmanjšane izločanja kalcija z urinom.

Ciklosporin, takrolimus:

Tveganje za povečanje vrednosti kreatinina v plazmi brez kakršnekoli spremembe vrednosti ciklosporina v krvnem obtoku, tudi brez dehidracije ali pomanjkanja natrija.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemski):

Zmanjšan antihipertenzivni učinek (zadrževanje vode in natrija v telesu zaradi kortikosteroidov).

Povezane z amlodipinom:

Dantrolen (infuzija): Po dajanju verapamila in intravensko dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in kardiovaskularni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasnemu dajanju zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Jemanje amlodipina z grenivko ali grenivkinim sokom ni priporočljivo, ker se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek zniževanja krvnega tlaka.

Zaviralci CYP3A4: Sočasna uporaba amlodipina z močnimi in zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolskimi antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamilom ali diltiazemom) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejšje pri starejših bolnikih. Zato je pri njih lahko potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.

Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno z klaritromicinom.

Induktorji CYP3A4: ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Učinki amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina in drugih antihipertenzivnih zdravil na znižanje krvnega tlaka se seštevajo.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

Takrolimus: Obstaja tveganje povečanih vrednosti takrolimusa v krvi, kadar se zdravilo daje sočasno z amlodipinom. V izogib toksičnosti takrolimusa je pri dajanju amlodipina bolnikom, zdravljenih s takrolimusom, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in prilagoditev odmerka takrolimusa, kadar je to potrebno.

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR): Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin: Študij medsebojnega delovanja s ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih skupinah, z izjemo bolnikov s presajeno ledvico, niso izvedli. Pri njih so opazili spremenljivo povečanje najnižje koncentracije ciklosporina (v povprečju 0 % – 40 %). Pri bolnikih s presajeno ledvico, ki jemljejo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju vrednosti ciklosporina in zmanjšati odmerek ciklosporina, če je to potrebno.

Simvastatin: Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina in 80 mg simvastatina je povzročila 77 % povečano izpostavljenost simvastatinu v primerjavi s simvastatinom samim. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je potrebno odmerek simvastatina omejiti na 20 mg dnevno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na učinke posameznih učinkovin kombinacije v tem zdravilu na nosečnost in dojenje:

Zdravilo Nadexam ni priporočljivo med nosečnostjo.

Zdravilo Nadexam ni priporočljivo med dojenjem.

Nosečnost

Povezano z indapamidom

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša materin plazemski volumen, kakor tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroči fetoplacentalno ishemijo in zaostajanje v rasti. Po izpostavljenosti zdravilu v bližini časa poroda so poročali tudi o redkih primerih hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčkih.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. (glejte poglavje 5.3).

Povezano z amlodipinom

Varnost amlodipina v nosečnosti pri ljudeh ni bila dokazana.

V študijah na živalih so v velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Povezano z indapamidom

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavita preobčutljivost za sulfonamidna zdravila in hipokaliemija. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka.

Povezano z amlodipinom

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojenega otroka ni znan.

Plodnost

Povezano z indapamidom

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka na plodnost pri samicah in samcih podgan (glejte poglavje 5.3). Vplivov na plodnost ni pričakovati.

Povezano z amlodipinom

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah spermijev. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Nadexam ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:

- Indapamid ne vpliva na budnost, toda v posameznih primerih se lahko pojavijo različne reakcije na znižanje krvnega tlaka, še posebej na začetku zdravljenja ali ob dodajanju drugega antihipertenziva. Posledično se lahko pri bolniku zmanjša sposobnost vožnje motornih vozil ali upravljanja strojev.

- Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Odzivnost je lahko zmanjšana, če se pri bolniku pojavi omotica, glavobol, utrujenost ali navzea. Previdnost je priporočljiva predvsem na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogosti neželeni učinki, o katerih so poročali ob posamičnem jemanju indapamida in amlodipina so hipokaliemija, zaspanost, omotica, glavobol, okvara vida, diplopija, palpitacije, zardevanje, dispneja, bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija, spremenjene prebavne navade, diareja, zaprtje, makulopapularni izpuščaj, otekanje gležnjev, mišični krči, edem, utrujenost in astenija.

Seznam neželenih učinkov

Naslednje neželene učinke so opazili in poročali med zdravljenjem z indapamidom in amlodipinom z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$); zelo redki ($\leq 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		indapamid	amlodipin
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	-	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija	zelo redki	zelo redki
	trombocitopenija	zelo redki	zelo redki
	agranulocitoza	zelo redki	-
	aplastična anemija	zelo redki	-
	hemolitična anemija	zelo redki	-
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	-	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	pogosti	-
	hiponatremija s hipovolemijo*	občasni	-
	hipokloremija	redki	-
	hipomagneziemija	redki	-
	hiperglikemija	-	zelo redki
	hiperkalcemija	zelo redki	-
Psihiatrične motnje	nespečnost	-	občasni
	sprememba razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	-	občasni
	depresija	-	občasni
	stanje zmedenosti	-	redki
Bolezni živčevja	somnolenca	-	pogosti (posebno na začetku zdravljenja)
	omotica	-	pogosti (posebno na začetku zdravljenja)
	glavobol	redki	pogosti (posebno na začetku zdravljenja)
	tremor	-	občasni
	disgevizija	-	občasni
	sinkopa	neznana pogostnost	občasni
	hipestezija	-	občasni
	parestezija	redki	občasni
	hipertonija	-	zelo redki
	periferna nevropatija	-	zelo redki

	ekstrapiramidna motnja (ekstrapiramidni sindrom)	-	neznana pogostnost
	možnost pojava jetrne encefalopatije v primeru okvare jeter	neznana pogostnost (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	-
Očesne bolezni	okvara vida	neznana pogostnost	pogosti
	diplopija	-	pogosti
	miopija	neznana pogostnost	-
	akutni glavkom z zaprtim zakotjem	neznana pogostnost	-
	odstop žilnice	neznana pogostnost	-
	zamegljen vid	neznana pogostnost	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	-	občasni
	vertoglavica	redki	-
Srčne bolezni	palpitacije	-	pogosti
	miokardni infarkt	-	zelo redki
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	zelo redki	občasni
	torsade de pointes (lahko smrten)	neznana pogostnost (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-
Žilne bolezni	zardevanje	-	pogosti
	hipotenzija	zelo redki	občasni
	vaskulitis	-	zelo redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	-	pogosti
	kašelj	-	občasni
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	-	pogosti
	navzea	redki	pogosti
	bruhanje	občasni	občasni
	dispepsija	-	pogosti
	spremenjene prebavne navade	-	pogosti
	suha usta	redki	občasni
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki
	gastritis	-	zelo redki
	hiperplazija dlesni	-	zelo redki
	diareja	-	pogosti
	zaprtje	redki	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	neznana pogostnost	zelo redki
	zlatenica	-	zelo redki
	motnje delovanja jeter	zelo redki	-
Bolezni kože in podkožja	makulopapularni izpuščaj	pogosti	-
	purpura	občasni	občasni
	alopecija	-	občasni
	obarvanje kože	-	občasni
	hiperhidroza	-	občasni
	pruritus	-	občasni
	izpuščaj	-	občasni
	eksantem	-	občasni
angioedem	zelo redki	zelo redki	

	urtikarija	zelo redki	občasni
	toksična epidermalna nekroliza	zelo redki	neznana pogostnost
	Stevens-Johnsonov sindrom	zelo redki	zelo redki
	multiformni eritem	-	zelo redki
	eksfoliativni dermatitis	-	zelo redki
	Quinckejev edem	-	zelo redki
	fotosenzitivnost	Poročali so tudi o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.4).	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	otekanje gležnjev	-	pogosti
	artralgija	-	občasni
	mialgija	neznana pogostnost	občasni
	mišični spazmi	neznana pogostnost	pogosti
	mišična šibkost	neznana pogostnost	-
	rabdomioliza	neznana pogostnost	-
	bolečina v hrbtu	-	občasni
možno poslabšanje obstoječega sistemskega eritematoznega lupusa	neznana pogostnost	-	
Bolezni sečil	motnje uriniranja	-	občasni
	nokturija	-	občasni
	polakiurija	-	občasni
	odpoved ledvic	zelo redki	-
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni	občasni
	ginekomastija	-	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem	-	zelo pogosti
	utrujenost	redki	pogosti
	bolečina v prsih	-	občasni
	astenija	-	pogosti
	bolečina	-	občasni
	splošno slabo počutje	-	občasni
Preiskave	povečana telesna teža	-	občasni
	zmanjšana telesna teža	-	občasni
	podaljšanje QT pri elektrokardiogramu	neznana pogostnost (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-
	zvišanje vrednosti glukoze v krvi	neznana pogostnost Primernost tovrstnih diuretikov morate skrbno pretehtati pri bolnikih s protinom ali sladkorno boleznijo.	-
	zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi	neznana pogostnost Primernost tovrstnih diuretikov morate skrbno pretehtati pri bolnikih s protinom ali sladkorno boleznijo.	-
	zvišanje vrednosti jetrnih encimov	neznana pogostnost	zelo redki**

* povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

** v glavnem skupaj s holestazo

Opis izbranih neželenih učinkov

Med kliničnimi študijami II. in III. faze, ki so primerjale indapamid 1,5 mg in 2,5 mg, je analiza kalija v plazmi pokazala od odmerka odvisen učinek indapamida:

- indapamid 1,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 10 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.
- indapamid 2,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 25 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 10 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,41 mmol/l.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Nadexam pri ljudeh ni.

Za indapamid:

Simptomi

Ugotovili so, da indapamid ni toksičen v odmerkih do 40 mg, kar je 27-kratni terapevtski odmerek.

Znaki akutne zastrupitve so predvsem motnje ravnovesja vode in elektrolitov (hiponatriemija, hipokaliemija). Klinično so to lahko navzea, bruhanje, hipotenzija, krči, vrtoglavica, dremavost, zmedenost, poliurija ali oligurija, vse do anurije (zaradi hipovolemije).

Zdravljenje

Med začetne ukrepe sodi hitra eliminacija zaužite/zaužitih snovi z izpiranjem želodca in/ali dajanjem aktivnega oglja, čemur naj sledi ponovna vzpostavitev ravnovesja tekočin in elektrolitov v specializiranem centru.

Za amlodipin:

Za amlodipin so izkušnje z namernim prevelikim odmerjanja pri ljudeh omejene.

Simptomi

Razpoložljivi podatki nakazujejo, da bi izrazito preveliko odmerjanje lahko povzročilo obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in potencialno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno podporo kardiovaskularnega sistema vključno s pogostim nadzorom delovanja srca in dihal, dviganjem okončin in spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, pod pogojem da za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Pri nevtraliziranju učinkov blokade kalcijevih kanalčkov lahko pomaga intravenski kalcijev glukonat.

Pri nekaterih primerih lahko koristi izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina bistveno zmanjšala stopnjo njegove absorpcije. Ker je amlodipin v veliki meri vezan na beljakovine, dializa verjetno ni koristna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcijevih kanalčkov in diuretiki, oznaka ATC: C08GA02

Mehanizem delovanja

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolovim obročem, ki je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Deluje z zaviranjem reabsorpcije natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Poveča izločanje natrija in kloridov z urinom, v manjši meri pa tudi izločanje kalija ter magnezija. Tako poveča izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoči zaviralec kanalov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira vtok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišičje.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko žilno mišičje.

Farmakodinamični učinki

Študije II. in III. faze z indapamidom v monoterapiji so pokazale antihipertenzivni učinek, ki je trajal 24 ur. Bil je prisoten pri odmerkih, kjer je bil diuretični učinek blag.

Antihipertenzivni učinek indapamida je povezan z izboljšanjem podajnosti arterij ter zmanjšanjem arteriolarnega in skupnega perifernega upora.

Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Pri tiazidnih in sorodnih diuretikih terapevtski učinek po določenem odmerku doseže plato, medtem ko se neželeni učinki še naprej povečujejo. Če je zdravljenje neučinkovito, odmerka ne smete povečevati.

Raziskave so pokazale tudi, da pri bolnikih s hipertenzijo indapamid kratkoročno, srednjeročno in dolgoročno:

- ne moti presnove lipidov: trigliceridov, holesterola v lipoproteinih majhne gostote in holesterola v lipoproteinih velike gostote;
- ne moti presnove ogljikovih hidratov, niti pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo.

Pri bolnikih s hipertenzijo enkrat dnevno odmerjanje amlodipina povzroči klinično pomembno znižanje krvnega tlaka v 24-urnem intervalu tako v ležečem kot v stoječem položaju. Pri uporabi amlodipina zaradi počasnega začetka njegovega delovanja akutna hipotenzija ni značilna.

Uporabe amlodipina niso povezovali z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo plazemskih lipidov, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, sladkorno boleznijo in protinom.

Klinična učinkovitost in varnost

Študije o obolevnosti in umrljivosti z zdravilom Nadexam niso bile izvedene.

Randomizirana, dvojno slepa študija o obolevnosti in umrljivosti, imenovana ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) je bila narejena za primerjavo novjših terapij: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot terapiji prve izbire v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo.

Naključno so izbrali skupno 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen, in sicer poprejšnji miokardni infarkt ali možgansko kap (pred več kot 6 meseci pred vključitvijo) ali dokumentirano drugo aterosklerotično srčno-žilno bolezen (skupno 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL <35

mg/dl (11,6 %), hipertrofijo levega prekata, ugotovljeno z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %) oziroma so bili v času raziskave kadilci (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni (CHD) s smrtnim izidom in miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Med terapijo z amlodipinom in terapijo s klortalidonom ni bilo significantne razlike v primarnem opazovanem dogodku: relativno tveganje 0,98 (95-% IZ [0,90-1,07], $p = 0,65$). Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pojavnost srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega srčno-žilnega opazovanega dogodka) pomembno večja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38, 95-% IZ [1,25-1,52], $p < 0,001$). Ni pa bilo significantne razlike v umrljivosti iz vseh vzrokov med terapijo z amlodipinom in terapijo s klortalidonom: relativno tveganje 0,96, 95-% IZ [0,89-1,02], $p = 0,20$.

Pediatrična populacija

Podatkov o zdravlilu Nadexam pri otrocih ni na voljo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Nadexam za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju hipertenzije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sočasna uporaba indpamida in amlodipina ne spremeni njunih farmakokinetični lastnosti v primerjavi s posamezno uporabo.

Indapamid:

1,5 mg indapamida je na voljo v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, zasnovanih na sistemu matriksa, v katerem je učinkovina razpršena v podporni snovi in omogoča podaljšano sproščanje indapamida.

Absorpcija:

Sproščena frakcija indapamida se hitro in v celoti absorbira skozi gastrointestinalni prebavni trakt. Zaužitje hrane nekoliko poveča hitrost absorpcije, toda ne vpliva na količino zdravila, ki se absorbira. Največja koncentracija v serumu po enkratnem odmerku je dosežena približno 12 ur po zaužitju zdravila. Večkratno jemanje zmanjša nihanje koncentracij v serumu med dvema odmerkoma. Obstajajo razlike med posameznimi bolniki.

Porazdelitev:

Vezava indapamida na beljakovine v plazmi je 79 %. Razpolovni čas izločanja iz plazme je od 14 do 24 ur (srednja vrednost 18 ur). Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže po 7 dneh. Večkratno jemanje zdravila ne vodi do kopičenja.

Izločanje:

Zdravilo se odstranjuje iz telesa predvsem z urinom (70 % odmerka) in blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

Rizične skupine bolnikov:

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem so farmakokinetični parametri nespremenjeni.

Amlodipin:

Amlodipin je na voljo v obliki s takojšnjim sproščanjem.

Absorpcija, porazdelitev, vezava na plazemske proteine:

Po peroralnem vnosu terapevtskega odmerka se amlodipin dobro absorbira, največjo koncentracijo v krvi pa doseže 6-12 ur po vnosu. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije *in vitro* so pokazale, da se približno 97,5 % amlodipina veže na proteine v plazmi.

Uživanje hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

Biotransformacija/izločanje:

Končni plazemski razpolovni čas izločanja je okrog 35-50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se v urinu izloči 10 % starševske spojine in 60 % presnovkov.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter:

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter so zelo omejeni. Očistek amlodipina je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter zmanjšan, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in povečanju AUC za približno 40-60 %.

Uporaba pri starejših bolnikih:

Čas za doseganje vrha plazemske koncentracije amlodipina je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar posledično pomeni povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije z zdravilom Nadexam niso bile izvedene.

Indapamid:

Največji odmerki, ki so jih peroralno dajali različnim živalskim vrstam (40- do 8000-kratni terapevtski odmerek) so pokazali poslabšanje diuretičnih lastnosti indapamida. Poglavitni simptomi zastrupitve v študijah akutne toksičnosti indapamida, ki so ga dajali intravensko ali intraperitonealno, so bili povezani s farmakološkim delovanjem indapamida, se pravi bradipneja in periferna vazodilatacija.

Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah, miših in kuncih niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti.

Do okvare plodnosti ni prišlo niti pri podganjih samcih niti pri podganjih samicah.

Amlodipin:

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale kasnejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od maksimalnega priporočenega odmerka pri človeku izražene v mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* maksimalnega priporočenega odmerka 10 mg pri človeku izražene v mg/m²) ni bilo vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinijev besilat v odmerkih, ki so bili izraženi v mg/kg primerljivi z odmerki pri človeku, so ugotovili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne odmerke v višini 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso našli nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben maksimalnemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil pri miših, vendar ne pri podganah, blizu maksimalnega odmerka, ki so ga še prenašale.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*Na osnovi telesne mase bolnika 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tabletno jedro:

hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E572)
povidon (E1201)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karmelozat, premreženi (E468)
predgelirani koruzni škrob

Filmska obloga:

glicerol (E422)
hipromeloza (E464)
makrogol 6000
magnezijev stearat (E572)
titanov dioksid (E171)

Tabletno jedro:

hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E572)
povidon (E1201)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karmelozat, premreženi (E468)
predgelirani koruzni škrob

Filmska obloga:

glicerol (E422)
hipromeloza (E464)
rdeči železov oksid (E172)
makrogol 6000
magnezijev stearat (E572)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/aluminij pretisni omoti:

1x15 (15) tablet, 2x15 (30) tablet, 4x15 (60) tablet, 6x15 (90) tablet

Vsebniki iz polietilena velike gostote opremljene z navojno zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo:
1x100 (100) tablet, 5x100 (500) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d.o.o.
Podmilščakova ulica 24
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01074/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 12. 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 18. 11. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 7. 2022