

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flutensif, 1,5 mg/5 mg, toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

Flutensif, 1,5 mg/10 mg, toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1,5 mg/5 mg: Üks tablett sisaldab 1,5 mg indapamiidi ja 6,935 mg amlodipiinibesilaati, mis on võrdne 5 mg amlodipiiniga.

1,5 mg/10 mg: Üks tablett sisaldab 1,5 mg indapamiidi ja 13,87 mg amlodipiinibesilaati, mis on võrdne 10 mg amlodipiiniga.


INN. *Indapamidum, amlodipinum.*


Teadaolevat toimet omav abiaine: 104,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav tablett.

1,5 mg/5 mg: Valge, ümmargune, õhukese polümeerikattega, kahekihiline toimeainet modifitseeritult vabastav tablett läbimõõduga 9 mm ning mille ühele küljele on pressitud .

1,5 mg/10 mg: Roosa, ümmargune, õhukese polümeerikattega, kahekihiline toimeainet modifitseeritult vabastav tablett läbimõõduga 9 mm ning mille ühele küljele on pressitud .

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel indapamiidi ja amlodipiini samade annuste samaaegne manustamine tagab piisava vererõhu languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

1 tablett ööpäevas üksikannusena, eelistatult hommikul; neelata alla tervelt koos veega ja mitte närida.

Fikseeritud annusega kombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks.

Juhul kui on vajalik annuse muutmine, tuleb mõlema toimeaine annus tiitrida eraldi.

Eripopulatsioonid

Lapsed

Flutensif'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.3 ja 4.4)

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on ravi vastunäidustatud.

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eakad (vt lõigud 4.4 ja 5.2)

Eakaid patsiente tohib Flutensif´iga ravida vastavalt neerufunktsioonile.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.3 ja 4.4)

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud.

Amlodipiini annustamise soovitusel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel puuduvad, seetõttu tuleb annuse määramisel olla ettevaatlik ja alustada väikseimate annustega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste sulfoonamiidide, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes,
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min),
- hepaatiline entsefalopaatia või raske maksakahjustus,
- hüpokaleemia,
- raske hüpotensioon,
- šokk (sealhulgas kardiogeenne šokk),
- vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt raske aordi stenoos),
- ägeda müokardiinfarktijärgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Hepaatiline entsefalopaatia:

Maksakahjustuse puhul võivad tiasiididele sarnased diureetikumid põhjustada, eriti elektrolüütide tasakaaluhäirete korral, maksa entsefalopaatiat, mis võib progresseeruda hepaatiliseks koomaks. Indapamiidi sisalduse tõttu tuleb sel juhul Flutensif´i manustamine koheselt lõpetada.

Valgustundlikkus:

Seoses tiasiidide ja tiasiididele sarnaste diureetikumide kasutamisega on teatatud valgustundlikkuse reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkuse reaktsioon ilmneb ravi ajal, on soovitatav ravi lõpetada. Kui diureetikumi manustamine uuesti on siiski vajalik, on soovitatav katta kehaosad päikese või kunstliku UVA-kiirguse eest.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpertensiivne kriis:

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi puhul ei ole tõestatud.

Vee ja elektrolüütide tasakaal:

- Plasma naatriumisisaldus:

Seda tuleb määrata enne ravi alustamist ja seejärel regulaarsete intervallide järel. Kuna algul võib naatriumisisalduse vähenemine olla asümptomaatiline, on vajalik regulaarne kontroll, mida tuleb teha veelgi sagedamini eakatel ja tsirroosiga patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Mis tahes diureetikumravi võib põhjustada hüponatreemiat, mis võib mõnikord viia väga tõsiste tagajärgedeni. Hüponatreemia esinemine koos hüповoleemiaga võib põhjustada dehüdratsiooni ja ortostaatilist hüpotensiooni. Samaaegne kloriidioonide kadu võib viia sekundaarse kompensatoorse metaboolse alkaloosi tekkeni: selle toime esinemissagedus ja raskusaste on kerge.

- Plasma kaaliumisisaldus:

Kaaliumi kadu koos hüpokaleemiaga on tiasiidide ja teiste sarnaste diureetikumide kasutamisel suurimaks ohuks. Hüpokaleemia võib põhjustada lihaste häireid. On teatatud rabdomüolüüsi juhtudest, peamiselt just seoses raske hüpokaleemiaga. Hüpokaleemia tekkeohtu (<3,4 mmol/l) peab vältima teatud riskigrupi patsientidel, nt eakatel, halva toitumisega ja/või polüteraapiat saavatel patsientidel, tursete ja astsiidiga tsirrootilistel patsientidel, koronaararterite haiguse ja südamepuudulikkusega patsientidel. Sellisel juhul suurendab hüpokaleemia südameglükosiidide kardiotoxisilisust ja südame rütmihäirete tekkeohtu.

Pikenenud QT-intervalliga patsiendid on samuti riskigrupis, olenemata kas see on kongenitaalse või iatrogeense päritoluga. Hüpokaleemia ja ka bradükardia on sellisel juhul raskete rütmihäirete (eriti potentsiaalselt surmaga lõppeva *torsade de pointes*) tekke soodustavateks faktoriteks.

Kõikidel eelnimetatud juhtudel tuleb tavalisest sagedamini määrata plasma kaaliumisisaldust. Esimene kaaliumisisalduse määramine tuleb teha esimese nädala jooksul pärast ravi alustamist. Hüpokaleemia tuvastamisel tuleb see korrigeerida. Kui hüpokaleemia on seotud madala plasma magneesiumisisaldusega, siis ei pruugi ravi toimida enne, kui ka plasma magneesiumisisaldus on korrigeeritud.

- Plasma magneesiumisisaldus:

On täheldatud, et tiasiidid ja sarnased diureetikumid, sealhulgas indapamiid, suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib tekkida hüpomagneesemia (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

- Plasma kaltsiumisisaldus:

Tiasiidid ja teised sarnased diureetikumid võivad vähendada uriiniga erituva kaltsiumi hulka ja põhjustada kergelt ning mööduvat hüperkaltsseemiat. Raske hüperkaltsseemia võib tekkida eelnevalt märkamata jäänud hüperparatüreoidismi esinemisel. Ravi tuleb lõpetada enne paratüreoidnäärme funktsiooni uuringut.

Vere glükoosisisaldus:

Indapamiidi sisalduse tõttu on diabeetikute puhul oluline vere glükoosisisalduse määramine, seda eriti hüpokaleemia esinemise korral.

Südamepuudulikkus:

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Pikaajalises platseebokontrollitud uuringus, mis viidi läbi raske südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA III ja IV klass), oli teatatud kopsuturse juhtude arv suurem amlodipiini grupis kui platseebogrupis. Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatusega südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad suurendada edasiste kardiovaskulaarsete juhtude ja suremuse riski.

Neerufunktsioon:

Tiasiidid ja nendega sarnased diureetikumid toimivad täie efektiivsusega ainult normaalse neerufunktsiooni korral või kui neerufunktsioon on halvenenud minimaalselt (plasma kreatiniinisaldus täiskasvanutel kõrgem kui 25 mg/l, s.o 220 mikromooli/l). Eakatel tuleb plasma kreatiniinisaldust kohandada sõltuvalt vanusest, kehakaalust ja soost.

Hüповoleemia, mis on sekundaarselt tekkinud ravi algul diureetikumist tingitud vee ja naatriumi kaost, põhjustab glomerulaarfiltratsiooni vähenemist. See võib põhjustada vere urea- ja plasma kreatiniinisalduse suurenemist. Selline mööduv funktsionaalne neerupuudulikkus ei oma tagajärgi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid võib halvendada olemasolevat neerupuudulikkust.

Amlodipiini võib neerupuudulikkusega patsientidele manustada tavalistes annustes. Amlodipiini kontsentratsiooni muutus plasmas ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Flutensif´is sisalduva kombinatsiooni toimet ei ole neerufunktsioonihäire korral testitud.

Neerukahjustuse puhul peavad Flutensif´i annused vastama toimeainete eraldimanustatavatele annustele.

Kusihape:

Indapamiidi sisalduse tõttu on hüperurikeemiaga patsientidel suurenenud kalduvus podagrahoogude tekkeks.

Maksafunktsioon:

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtus suurenenud; annustamissoovitusi ei ole veel määratletud. Seetõttu tuleb ravi amlodipiiniga alustada väikseimate annustega ja rakendada ettevaatust nii ravi alustamisel kui annuse suurendamisel.

Flutensif'is sisalduva kombinatsiooni toimet ei ole maksafunktsioonihäire korral testitud. Arvestades indapamiidi ja amlodipiini toimeid, on Flutensif vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele, kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul tuleb rakendada ettevaatust.

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja teisene suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tavaliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmalt tuleb ravimi võtmine lõpetada nii kiiresti kui võimalik. Kui silma siserõhku ei saada kontrolli alla, tuleb kaaluda kohest meditsiinilist või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriteks võivad olla sulfoonamiidi või penitsilliini allergia esinemine anamneesis.

Sportlased

Sportlastel tuleb arvestada, et see ravim sisaldab toimeainet, mis võib põhjustada dopingutesti positiivset tulemust.

Eakad

Eakaid patsiente tohib Flutensif'iga ravida vastavalt neerufunktsioonile (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Abiained:

Harvasineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi Flutensif'i kasutada.

Naatriumisaldus

Flutensif sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Indapamiidiga seotud

Kombinatsioonid, mis ei ole soovitatavad

Liitium:

Suureneb liitiumi kontsentratsioon seerumis koos üleannustamise nähtudega, nagu vähese soolasisaldusega dieedi korral (vähenenud liitiumi eritumine uriiniga). Kui diureetikumi manustamine on siiski vajalik, tuleb hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust ja annust vastavalt kohandada.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid

Ravimid, mis põhjustavad torsade de pointes't, võivad olla, kuid mitte ainult:

- Ia klassi antiarütmilised ravimid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid),
- III klassi antiarütmilised ravimid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid, bretüülium),
- mõned antipsühhootikumid:
fenotiasiinid (nt kloorpromasiin, tsüamemasiin, levomepromasiin, tioridasiin, trifluoperasiin),

bensamiidid (nt amisulpriid, sulpiriid, sultopriid, tiapriid),
butürofenoonid (nt droperidool, haloperidool),
teised antipsühhootikumid (nt pimosiid),
muud ained (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, intravenoosne erütromütsiin, halofantriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, moksifloksatsiin, intravenoosne vinkamiin, metadoon, astemisool, terfenadiin).

Suurenenud risk ventrikulaarsete arütmiate, eriti *torsade de pointes*' tekkeks (hüpokaleemia on riskifaktor).

Enne nende ravimitega kombineerimist on vajalik jälgida ja vajadusel korrigeerida hüpokaleemiat. Vajalik on kliiniline, plasma elektrolüütide ja EKG kontroll.

Kasutada tuleb aineid, mis ei indutseeri torsade de pointes't hüpokaleemiaga patsientidel.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (süsteemselt), sealhulgas selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülсалitsüülhappe suured annused (≥ 3 g ööpäevas):

Indapamiidi antihüpertensiivne toime võib väheneda.

Ägeda neerupuudulikkuse risk dehüdreeritud patsientidel (vähenenud glomerulaarfiltratsioon).

Patsient tuleb hüdreerida, ravi algul jälgida neerufunktsiooni.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid:

Ravi alustamisel AKE inhibiitoriga olemasoleva naatriumikaoga patsientidel, eriti neeruarteri stenoosiga isikutel, esineb järsu hüpotensiooni ja/või ägeda neerupuudulikkuse oht.

Hüpertensiooni korral, kui eelnev ravi diureetikumiga võib olla põhjustanud naatriumikao, on vajalik:

- kas lõpetada diureetikumi manustamine 3 päeva enne ravi alustamist AKE inhibiitoriga ja vajadusel alustada uuesti ravi hüpokaleemilise diureetikumiga;
- või manustada AKE inhibiitori väikesi algannuseid ja suurendada annust järk-järgult.

Südame paispuudulikkuse korral peavad AKE inhibiitori algannused olema väga väikesed, võimalusel ravi alustada pärast kombineeritud hüpokaleemilise toimega diureetikumi annuse vähendamist.

Kõigil juhtudel tuleb AKE inhibiitorravi esimestel nädalatel jälgida neerufunktsiooni (plasma kreatiniinisaldus).

Teised hüpokaleemilised ained: amfoteritsiin B (veenisiselt), glüko- ja mineralokortikosteroidid (süsteemselt), tetrakosaktiid, stimuleerivad kõhulahtistid:

Suureneb hüpokaleemia oht (aditiivne toime).

Jälgida tuleb kaaliumi sisaldust seerumis, seda vajadusel korrigeerides. Erilist tähelepanu tuleb pöörata samaaegset südameglükosiididega ravi saavatele patsientidele. Kasutada mittestimuleerivaid kõhulahtisteid.

Südameglükosiidid:

Hüpokaleemia ja/või hüpomagneseemia soodustab digitaalsete toksilisi toimeid.

Tuleb jälgida kaaliumi- ja magneesiumisisaldust seerumis ja EKG-d ning vajadusel kohandada ravi.

Baklofeen:

Antihüpertensiivne toime tugevneb.

Patsient tuleb hüdreerida ja ravi algul jälgida neerufunktsiooni.

Allopurinool:

Samaaegne kasutamine indapamiidiga võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemist allopurinooli suhtes.

Kombinatsioonid, mis vajavad tähelepanu

Kaaliumi säästvad diureetikumid (amiloriid, spironolaktoon, triamteren):

Kuigi ratsionaalsed kombinatsioonid on kasulikud mõnele patsientidele, võib siiski esineda hüpokaleemiat või hüperkaleemiat (eriti neerupuudulikkuse või diabeediga patsientidel). Tuleb jälgida kaaliumisisaldust seerumis ja EKG-d ning vajadusel üle vaadata raviplaan.

Metformiin:

Suurenenud risk metformiini poolt põhjustatud laktatsidoosi tekkeks tingituna diureetikumide, eeskätt lingudiureetikumidega seotud neerufunktsiooni puudulikkuse võimalusest. Metformiini ei tohi kasutada juhul, kui seerumi kreatiniinisaldus ületab meestel 15 mg/l (135 mikromooli/l) ja naistel 12 mg/l (110 mikromooli/l).

Joodi sisaldavad kontrastained:

Diureetikumide poolt põhjustatud dehüdratsiooni korral suureneb ägeda neerupuudulikkuse oht, eriti pärast joodi sisaldavate kontrastainete suurte annuste kasutamist. Enne joodi sisaldavate kontrastainete manustamist tuleb haige rehüdreerida.

Imipramiinitüüpi antidepressandid, neuroleptikumid:

Antihüpertensiivne toime ja suurenenud risk ortostaatilise hüpotensiooni tekkeks (aditiivne toime).

Kaltsium (soolad):

Hüperkaltseemia oht, kuna uriiniga erituva kaltsiumi hulk on vähenenud.

Tsüklosporiin, takroliimus:

Plasma kreatiniinisalduse suurenemise oht ilma muutusteta ringleva tsüklosporiini sisalduses, isegi vee-/naatriumivaeguse puudumise korral.

Kortikosteroidid, tetrakosaktiid (süsteemselt):

Antihüpertensiivne toime väheneb (vee/naatriumi retentsioon kortikosteroidide tõttu).

Amlodipiiniga seotud

Dantroleen (infusioon): seoses verapamiili ja dantroleeni intravenoosse manustamise tagajärjel tekkinud hüperkaleemiaga, täheldati loomadel letaalse lõppega ventrikulaarse fibrillatsiooni teket ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia tekkeriski tõttu soovitatakse vältida kaltsiumikanali blokaatorite, sealhulgas amlodipiini manustamist patsientidele, kes on vastuvõtlikud maliigse hüpertermia tekkeks või kellele teostatakse maliigse hüpertermia ravi.

Amlodipiini ei ole soovitatav võtta koos greibiga või greibimahlagaga, sest see võib mõnedel patsientidel suurendada ravimi biosaadavust, mille tagajärjel võib tugevneda vererõhku langetav toime.

CYP3A4 inhibiitorid: amlodipiini samaaegne kasutamine CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli tüüpi seenevastased ained, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võivad olulisel määral suurendada amlodipiini imendumist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline toime võib olla enam väljendunud eakatel patsientidel. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine. Patsientidel, kes saavad klaritromütsiini samaaegselt amlodipiiniga, suureneb hüpotensioonirisk. Amlodipiini samaaegsel manustamisel klaritromütsiiniga on soovitatav patsientide pidev jälgimine.

CYP3A4 indutseerivad ained: teadaolevate CYP3A4 indutseerijate samaaegsel manustamisel võib amlodipiini kontsentratsioon kõikuda. Seega tuleb jälgida vererõhku ja kaaluda annuse kohandamist teiste ravimite, eriti tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, liht-naistepuna), samaaegsel kasutamisel kui ka pärast seda.

Amlodipiini toime teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime suurendab teiste antihüpertensiivsete omadustega ravimite vererõhku alandavat toimet.

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastiini, digoksiini ega varfariini farmakokineetikat.

Takroliimus: amlodipiiniga koosmanustamisel esineb risk takroliimuse taseme tõusuks veres. Et ära hoida takroliimuse toksilisust, tuleb amlodipiini manustamisel patsientidele, keda ravitakse takroliimusega, jälgida takroliimuse sisaldust veres ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

Rapamütsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid: mTOR inhibiitorid, nagu siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A4 inhibiitor. mTOR inhibiitoritega samaaegsel kasutamisel võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite kontsentratsiooni.

Tsüklosporiin: tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud tervetel vabatahtlikel ega teistel populatsioonidel, välja arvatud siirdatud neeruga patsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini suurenemist (keskmise 0...40%) muutuvat minimaalset kontsentratsiooni. Siirdatud neeruga patsientidel, kes saavad amlodipiini, tuleb jälgida tsüklosporiini kontsentratsiooni; vajadusel vähendada tsüklosporiini annust.

Simvastatiin: 10 mg amlodipiini korduva manustamise tulemusel koos 80 mg simvastatiiniga suurenes simvastatiini imendumine 77%, võrreldes simvastatiini manustamisel monoterapiaga. Amlodipiini saaval patsiendil tuleb vähendada simvastatiini annust 20 mg- ni ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Arvestades antud kombinatsioonpreparaadi toimeainete toimeid rasedusele ja imetamisele: Flutensif'i kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav. Flutensif'i kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav.

Rasedus

Indapamiidiga seotud

Indapamiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Tiasiiddiureetikumide pikaajaline kasutamine raseduse kolmandal trimestril võib vähendada veremahtu emal ja seega vähendada ka uteroplatsentaarset verevoolu, mis võib põhjustada fetoplatsentaarset isheemiat ja kasvupeetust. Lisaks sellele, vahetult enne sündi manustamise korral on harvadel juhtudel teatatud vastündinutel hüpoplükeemia ja trombotsütoopenia tekkest.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Amlodipiiniga seotud

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste puhul reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Imetamine

Indapamiidiga seotud

Andmed indapamiidi/metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Ilmneda võib ülitundlikkus sulfoonamiidi derivaatide suhtes ning hüpokaleemia. Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada. Indapamiid on tiasiidisarnane diureetikum, mida on imetamise ajal seostatud piimatootmise vähenemisega või isegi lakkamisega.

Amlodipiiniga seotud

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada.

Fertiilsus

Indapamiidiga seotud

Reproduktiivtoksilisuse uuringud ei ole näidanud toimeid rottide emas- ja isasloomade viljakusele (vt lõik 5.3). Toimeid inimeste viljakusele ei ole ette näha.

Amlodipiiniga seotud

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravi saavatel patsientidel on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosidide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimalikust toimest fertiilsusele on puudulikud. Ühes rottidega teostatud uuringus täheldati toimeid isasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Flutensif mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet:

- Indapamiid ei mõjuta tähelepanuvõimet, kuid üksikjuhtudel, eriti ravi algul või teise antihüpertensiivse ravimi lisamisel raviskeemi, võivad seoses vererõhu langusega avalduda erinevad reaktsioonid.
Selle tulemusena võib autojuhtimise või masinate käsitlemise võime häiruda.
- Amlodipiin võib mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.
Kui amlodipiini võtvatel patsientidel esineb pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonivõime olla halvenenud. Ettevaatus on soovitatav, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed indapamiidi ja amlodipiini eraldi manustamisel on hüpokaleemia, unisus, pearinglus, peavalu, nägemishäired, diploopia, palpitatsioonid, nahaõhetus, düspnoe, kõhuvalu, iiveldus, düspepsia, muutused sooletegevuses, kõhulahtisus, kõhukinnisus, makulopapuloosne lööve, pahkluu turse, lihasspasmid, turse, väsimus ja asteenia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ravi ajal indapamiidi ja amlodipiiniga on täheldatud ja teatatud järgmistest kõrvaltoimetest järgmiste esinemissagedustega: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Indapamiid	Amlodipiin
Infektsioonid ja infestatsioonid	Riniit	-	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia	Väga harv	Väga harv
	Trombotsütopeenia	Väga harv	Väga harv
	Agranulotsütoos	Väga harv	-
	Aplastiline aneemia	Väga harv	-
	Hemolüütiline aneemia	Väga harv	-
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	-	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia	Sage	-
	Hüponatreemia koos hüповoleemiaga*	Aeg-ajalt	
	Hüpokloreemia	Harv	
	Hüpomagneseemia	Harv	-
	Hüperglükeemia	-	Väga harv
	Hüperkaltseemia	Väga harv	-
Psühhiaatrilised häired	Unetus	-	Aeg-ajalt
	Tujumuutused (sh ärevus)	-	Aeg-ajalt
	Depressioon	-	Aeg-ajalt
	Segasusseisund	-	Harv
Närvisüsteemi häired	Unisus	-	Sage (eriti ravi alguses)

	Pearinglus	-	Sage (eriti ravi alguses)
	Peavalu	Harv	Sage (eriti ravi alguses)
	Treemor	-	Aeg-ajalt
	Düsgeusia	-	Aeg-ajalt
	Sünnikoop	Teadmata	Aeg-ajalt
	Hüpesteesia	-	Aeg-ajalt
	Paresteesia	Harv	Aeg-ajalt
	Hüpertoonia	-	Väga harv
	Perifeerne neuropaatia	-	Väga harv
	Ekstrapüramidaalsed häired (ekstrapüramidaalsündroom)	-	Teadmata
	Hepaatilise entsefalopaatia tekkevõimalus maksapuudulikkuse korral	Teadmata (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	
Silma kahjustused	Nägemiskahjustus	Teadmata	Sage
	Diploopia	-	Sage
	Müoopia	Teadmata	-
	Ähmane nägemine	Teadmata	-
	Äge suletudnurga glaukoom	Teadmata	-
	Silma soonkesta efusioon	Teadmata	-
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	-	Aeg-ajalt
	Vertiigo	Harv	-
Südame häired	Palpitatsioonid	-	Sage
	Müokardiinfarkt	-	Väga harv
	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja atrillaarne fibrillatsioon)	Väga harv	Aeg-ajalt
	<i>Torsade de pointes</i> (potentsiaalselt fataalne)	Teadmata (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-
Vaskulaarsed häired	Nahaõhetus		Sage
	Hüpotensioon	Väga harv	Aeg-ajalt
	Vaskuliit	-	Väga harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	-	Sage
	Köha	-	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	-	Sage
	Iiveldus	Harv	Sage
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Düspepsia	-	Sage
	Muutused sooletegevuses	-	Sage
	Suukuivus	Harv	Aeg-ajalt
	Pankreatiit	Väga harv	Väga harv
	Gastriit	-	Väga harv
	Gingivaalne hüperplaasia	-	Väga harv
	Kõhulahtisus	-	Sage
	Kõhukinnisus	Harv	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit	Teadmata	Väga harv
	Ikterus	-	Väga harv
	Maksafunktsioonihäire	Väga harv	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Makulopapuloosne lööve	Sage	-
	Purpur	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Alopeetsia	-	Aeg-ajalt
	Nahavärvuse muutused	-	Aeg-ajalt
	Hüperhidroos	-	Aeg-ajalt
	Sügelus	-	Aeg-ajalt
	Lööve	-	Aeg-ajalt
	Eksanteem	-	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Väga harv	Väga harv
	Urtikaaria	Väga harv	Aeg-ajalt
	Toksiline epidermaalne nekroliis	Väga harv	Teadmata

	Stevensi-Johnsoni sündroom	Väga harv	Väga harv
	Multiformne erüteem	-	Väga harv
	Eksfoliatiivne dermatiit	-	Väga harv
	Quincke ödeem	-	Väga harv
	Valgustundlikkus	On teatatud valgustundlikkuse reaktsioonidest (vt lõik 4.4)	Väga harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Pahkluu turse	-	Sage
	Artralgia	-	Aeg-ajalt
	Müalgia	Teadmata	Aeg-ajalt
	Lihaspasmid	Teadmata	Sage
	Lihasnõrkus	Teadmata	-
	Rabdomioliis	Teadmata	-
	Seljavalu	-	Aeg-ajalt
	Olemasoleva süsteemse erütematoosse luupuse võimalik ägenemine	Teadmata	-
Neerude ja kuseteede häired	Urineerimishäired	-	Aeg-ajalt
	Õine sage urineerimine	-	Aeg-ajalt
	Pollakisuuria	-	Aeg-ajalt
	Neerupuudulikkus	Väga harv	-
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektsioonihäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Günekomastia	-	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse	-	Väga sage
	Väsimus	Harv	Sage
	Valu rinnus	-	Aeg-ajalt
	Asteenia	-	Sage
	Valu	-	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	-	Aeg-ajalt
Uuringud	Kehakaalu tõus	-	Aeg-ajalt
	Kehakaalu langus	-	Aeg-ajalt
	Pikenenud QT elektrokardiogrammil	Teadmata (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-
	Glükoositaseme tõus veres	Teadmata Nende diureetikumide kasutamist tuleb hoolikalt kaaluda podagra patsientidel või diabeetikutel	-
	Kusihappe taseme tõus veres	Teadmata Nende diureetikumide kasutamist tuleb hoolikalt kaaluda podagra patsientidel või diabeetikutel	-
	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Teadmata	Väga harv**

* põhjustab dehüdratsiooni ja ortostaatilist hüpotensiooni. Samaaegne kloriidioonide kadu võib kompensatoorselt viia sekundaarse metaboolse alkaloosi tekkeni: see toime ei esine sageli ja on kerge.

** enamasti seotud kolestaasiga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

2. ja 3. faasi uuringutes, milles võrreldi 1,5 mg ja 2,5 mg indapamiidi annuseid, näitas plasma kaaliumisisalduse analüüs indapamiidi annusest sõltuvat toimet:

- Indapamiid 1,5 mg: plasma kaaliumisisaldust < 3,4 mmol/l täheldati 10 %-l patsientidest ja < 3,2 mmol/l 4 % patsientidest 4...6 nädalat kestnud ravi järel. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,23 mmol/l.
- Indapamiid 2,5 mg: plasma kaaliumisisaldust < 3,4 mmol/l täheldati 25 %-l patsientidest ja < 3,2 mmol/l täheldati 10 %-l patsientidest 4...6 nädalat kestnud ravi järel. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,41 mmol/l.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Info Flutensif'i üleannustamise kohta inimesel puudub.

Indapamiid

Sümptomid

Indapamiidil ei ole leitud toksilist toimet kuni annuseni 40 mg, s.o 27-kordse terapeutilise annuseni. Ägeda üleannustamise nähud on peamiselt seotud vee/elektrolüütide tasakaaluhäirega (hüponatreemia, hüpokaleemia). Kliiniliselt võivad tekkida iiveldus, oksendamine, hüpotensioon, krambid, vertiigo, uimasus, segasus, polüuuria või oliguuria, võimalik et anuuriani (hüповoleemia tõttu).

Ravi

Esmaabimeetmete hulka kuuluvad manustatud ravimi(te) kiire eliminatsioon maoloputuse abil ja/või aktiivsõe manustamine, millele järgneb vee/elektrolüütide tasakaalu taastamine vastavas haiglas.

Amlodipiin

Kogemused amlodipiini tahtliku üleannustamise kohta inimesel on piiratud.

Sümptomid

Senistel andmetel võib suur üleannustamine põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ning võimalikku reflektorset tahhükardiat. Kirjeldatud on ka märkimisväärset ning tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni šokini (sealhulgas), mis on lõppenud surmaga.

Ravi

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset südameveresoonekonda toetavat ravi, sealhulgas südame- ja hingamisfunktsiooni regulaarset jälgimist, jäsemete ülestõstmist ning ringleva vere mahu ja uriinikoguse jälgimist.

Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamisel võib osutada kasulikuks vasokonstriktori manustamine, eeldusel, et selle kasutamine ei ole vastunäidustatud. Kaltsiumikanali blokaadi toimet ümberpööramiseks võib kasulikuks osutada kaltsiumglükonaadi intravenoosne manustamine.

Mõnedel juhtudel võib olla kasu maoloputusest. Näidati, et tervetel vabatahtlikel vähendas aktiveeritud sõe manustamine 2 tunni jooksul pärast 10 mg amlodipiini manustamist amlodipiini imendumiskiirust.

Kuna amlodipiin seondub tugevalt plasmavalkudega, ei ole dialüüsist tõenäoliselt kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kaltsiumikanali blokaatorid ja diureetikumid, ATC-kood: C08GA02

Toimemehhanism

Indapamiid on indooltsükliga sulfoonamiidi derivaat, farmakoloogiliselt toimelt sarnane tiasiiddiureetikumidele, mille toime seisneb naatriumi reabsorptsiooni inhibeerimises neeru kortikaalses lahjendussegmendis. See suurendab naatriumi ja kloriidide eritumist uriiniga; vähemal määral suureneb kaaliumi ja magneesiumi eritumine. Sellega suurendab ravim uriini kogust ja omab antihüpertensiivset toimet.

Amlodipiin on dihidropüridiinide rühma kuuluv kaltsiumiiooni sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumiiooni antagonist), mis inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on veresoonte silelihaseid lõõgastava otsese toime tulemus.

Farmakodünaamilised toimed

Indapamiidi monoterapia II ja III faasi uuringutes püsis antihüpertensiivne toime 24 tundi. See toime ilmnes annuste puhul, kus diureetiline toime oli nõrk.

Indapamiidi antihüpertensiivne toime on seotud arteriaalse täituvuse paranemisega ning totaalse perifeerse vastupanu ja arteriolaarse resistentsuse vähenemisega.

Indapamiid vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Tiasiididel ja teistel sarnastel diureetikumidel ei suurene alates teatud annusest terapeutiline toime, samas kui kõrvaltoimete tugevnemine jätkub. Kui ravi on ebaefektiivne, ei tohi annust suurendada.

On näidatud ka, et nii lühiajalisel, keskmisel kui pikaajalisel kasutamisel hüpertensiivsetel patsientidel indapamiid:

- ei mõjuta lipiidide metabolismi: triglütseriidid, LDL- ja HDL-kolesterool;
- ei mõjuta süsivesikute metabolismi, seda isegi hüpertensiivsetel suhkurtõvehaigetel.

Hüpertensiooniga patsientidel alandab ravimi üks kord ööpäevas annustamine vererõhku kliiniliselt olulisel määral lamavas kui püstises asendis 24 tunniks. Kuna toime algus on aeglane, ei kaasne amlodipiini manustamisega ägedat hüpotensiooni.

Amlodipiini ei ole seostatud ühegi metaboolse kõrvaltoimega ega plasma lipiididesisalduse muutustega ja see sobib kasutamiseks astma, suhkurtõve ja podagra patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Flutensif'i ei ole uuritud haigestumuse ja suremuse seisukohast.

Amlodipiini puhul viidi uemate medikamentoosete raviskeemide võrdlemiseks läbi randomiseeritud topeltprime haigestumuse/suremuse uuring nimetusega *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*, milles kasutati esmavaliku ravimina amlodipiini annuses 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili annuses 10...40 mg ööpäevas (AKE inhibiitor) võrreldes tiasiiddiureetikum kloortalidooniga annuses 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni raviks.

Kokku randomiseeriti ja jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või rohkem. Neil patsientidel oli vähemalt üks täiendav südamepärarteritõve riskitegur, sh varasem müokardiinfarkt või insult (> 6 kuud enne uuringusse kaasamist) või muu aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse dokumenteeritud juht (keskmiselt 51,5%); II tüüpi diabeet (36,1%); HDL-kolesterool < 35 mg/dl (11,6%); vasaku vatsakese hüpertroofia, diagnoositud elektrokardiogrammi või ehokardiograafia abil (20,9%); käesolevalt sigarettide suitsetamine (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli fataalne südamepärarteritõbi või mittefataalne müokardiinfarkt. Amlodipiinipõhise ravi ja kloortalidoonipõhise ravi esmased tulemusnäitajad ei erinenud olulisel määral: RR 0,98 95% CI (0,90...1,07) p=0,65. Teiste tulemusnäitajate seas oli südamepuudulikkuse (kombineeritud kardiovaskulaarse tulemusnäitaja komponent) esinemissagedus oluliselt suurem amlodipiini rühmas, võrreldes kloortalidooni rühmaga (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25...1,52] p<0,001). Kuid puudusid olulised erinevused igal põhjusel suremuse osas amlodipiinipõhise ja kloortalidoonipõhise ravi puhul. RR 0,96 95% CI [0,89...1,02] p=0,20.

Lapsed

Andmed Flutensif'i kasutamise kohta lastel puuduvad.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Flutensif'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Indapamiidi ja amlodipiini koosmanustamine ei muuda nende farmakokineetilisi omadusi võrreldes nende eraldi manustamisega.

Indapamiid

Indapamiidi 1,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid põhinevad matrikssüsteemil, kus toimeaine on dispergeeritud kujul, mis võimaldab indapamiidi aeglast vabanemist.

Imendumine

Indapamiidi fraktsioon vabaneb kiiresti ja imendub täielikult seedetrakti kaudu. Söömine suurendab veidi imendumiskiirust, kuid ei mõjuta imendunud ravimi hulka. Pärast ühe annuse manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon seerumis ligikaudu 12 tunni pärast, korduval manustamisel väheneb seerumikontsentratsioonide erinevus kahe annuse vahel. Indiviiditi esinevad erinevused.

Jaotumine

Indapamiini seondumine plasmavalkudega on 79%. Eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 14...24 tundi (keskmiselt 18 tundi). Püsikontsentratsioon saabub 7 päeva pärast. Korduval manustamisel ravim ei kumuleeru.

Eritumine

Eritub inaktiivsete metaboliitidena peamiselt uriini (70% annusest) ja roojaga (22%).

Kõrge riskiga isikud

Farmakokineetilised näitajad ei muutu neerupuudulikkusega haigetel.

Amlodipiin

Amlodipiin vabaneb ravimvormist koheselt.

Imendumine, jaotumine, seonduvus plasmavalkudega

Pärast raviannuste suukaudset manustamist imendub amlodipiin hästi, saavutades maksimaalse taseme veres 6...12 tundi pärast annustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringutes on näidatud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seondunud plasmavalkudega. Toit ei muuda amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon/eritumine

Plasma eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg varieerub 35-st tunnist 50 tunnini, mis sobib ravimi annustamisega üks kord ööpäevas. Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult inaktiivseteks metaboliitideks, kusjuures 10% ravimist eritub uriinis algühendina ja 60% metaboliitidena.

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Amlodipiini manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele on olemas väga vähe andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens aeglustunud, mille tagajärjel pikeneb poolväärtusaeg ja suureneb AUC (ligikaudu 40...60%).

Kasutamine eakatel

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suurendada AUC ja poolväärtusaeg. Erinevates uuritud vanusegruppides vastasid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused südame paispuudulikkusega patsientidel oodatule.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Flutensif'i ei ole mittekliinilistes uuringutes uuritud.

Indapamiid

Erinevatele loomaliikidele suukaudselt manustatud suurimate annuste (raviannusest 40 kuni 8000 korda suuremad) korral on näidatud indapamiidi diureetiliste toimete tugevnemist. Olulisemad mürgistuse sümptomid akuutse toksilisuse uuringutes indapamiidiga, mida manustati intravenoosselt või intraperitoneaalselt, olid seotud indapamiidi farmakoloogilise toimega, s.o bradüpnöe ja perifeerne vasodilatatsioon.

Indapamiidil ei ole uuringutes täheldatud mutageenseid ega kartsinogeenseid toimeid.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud ei ole näidanud embrüotoksilisi või teratogeenseid toimeid rottidel, hiirtel ja küülikutel.

Fertiilsus ei halvenenud isastel ega emastel rottidel.

Amlodipiin

Reproduktsoonitoksilisus

Reproduktsooniuuringutes rottidel ja hiirtel täheldati poegimise hilinemist, poegimise kestuse pikenemist ja pesakondade elulemuse vähenemist annuste juures, mis olid mg/kg alusel ligikaudu 50 korda suuremad kui maksimaalne soovitatav annus inimesel.

Fertiilsuse kahjustus

Rottidel, kes said raviks amlodipiini (isased 64 päeva ja emased 14 päeva enne paaritumist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (mis on mg/m² alusel 8 korda* suurem kui maksimaalne soovitatav annus inimesel - 10 mg), puudus mõju viljakusele. Teises uuringus rottidel, milles isased rotid said 30 päeva jooksul raviks amlodipiinbesilaati annuses, mis oli mg/kg alusel võrreldav inimese annusega, leiti, et plasmas vähenes folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni tase, samuti vähenes sperma tihedus ning küpsete spermatiidide ja Sertoli rakkude arv.

Kartsinogeensus, mutageensus

Rottidel ja hiirtel, kes said kahe aasta jooksul raviks amlodipiini (koos söögiga) kontsentratsioonides, mis andsid ööpäevaseks annusetasemeks arvestuslikult 0,5, 1,25 või 2,5 mg/kg ööpäevas, ei leitud mingeid tõendeid kartsinogeensususe kohta. Suurim annus (hiirtel sama ja rottidel kahekordne* võrreldes mg/m² alusel maksimaalse soovitatava raviannusega 10 mg) oli ligilähedane maksimaalse talutava annusega hiirte puhul, kuid mitte rottidel.

Mutageensususe uuringutes ei leitud mingeid ravimiga seotud toimeid ei geeni- ega kromosoomitasemel.

*Põhineb patsiendi kehakaalul 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

1,5 mg/5 mg

Tableti sisu:

Hüpromelloos (E464)

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E572)

Povidoon (E1201)

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatiumkroskarmelloos (E468)

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Tableti kate:

Glütserool (E422)

Hüpromelloos (E464)

Makrogool 6000

Magneesiumstearaat (E572)

Titaandioksiid (E171)

1,5 mg/10 mg

Tableti sisu :

Hüpromelloos (E464)

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E572)

Povidoon (E1201)

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Tableti kate:

Glütserool (E422)

Hüpromelloos (E464)

Punane raudoksiid (E172)

Makrogool 6000

Magneesiumstearaat (E572)

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/Alumiinium blistrid:

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

Suure tihedusega polüetüleenist pudelid, mis on varustatud keeratava võltsimisvastase polüpropüleenkorgiga:

1x100 (100) tabletti, 5x100 (500) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

1,5 mg/5 mg: 824513
1,5 mg/10 mg: 824413

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.10.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2022