

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rawel SR 1,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje indapamidum 1,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 92,7 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Bílá, kulatá, lehce bikonvexní potahovaná tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rawel SR je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Užívá se jedna tableta za 24 hodin, nejlépe ráno, polyká se celá s vodou, nežvýká se.

Při vyšších dávkách není zvýšen antihypertenzní účinek indapamidu, ale zvyšuje se saluretický účinek.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin (viz body 4.3 a 4.4):

Při těžkém renálním selhání (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) je léčba kontraindikována.

Thiazidová a příbuzná diuretika jsou plně účinná pouze v případě, že renální funkce je normální nebo jen minimálně zhoršená.

Porucha funkce jater (viz body 4.3 a 4.4):

Při těžké poruše funkce jater je léčba kontraindikována.

Starší pacienti (viz bod 4.4):

U starších pacientů je nutno upravit hladiny kreatininu v krevní plazmě podle věku, tělesné hmotnosti a pohlaví. Starší pacienty lze léčit přípravkem Rawel SR pouze v případě normální nebo jen minimálně zhoršené renální funkce.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rawel SR u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné

žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- těžké renální selhání
- jaterní encefalopatie nebo těžká porucha funkce jater
- hypokalemie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Při poruše funkce jater mohou thiazidová diuretika, zejména při nerovnováze elektrolytů, vyvolat jaterní encefalopatii, která může progredovat do jaterního komatu. Při jejím výskytu je nutné podávání diuretika okamžitě zastavit.

Fotosenzitivita:

Při užívání thiazidů a příbuzných diuretik byly hlášeny reakce fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby fotosenzitivní reakce objeví, doporučuje se přerušit léčbu. Považuje-li se opětovné podávání diuretik za nezbytné, doporučuje se chránit plochy exponované slunci nebo umělému UVA záření.

Laktosa:

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Zvláštní opatření pro použití

Rovnováha vody a elektrolytů:

Plazmatická hladina sodíku

Hladinu sodíku je nutno stanovit ještě před zahájením léčby a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. Pokles hladiny sodíku v plazmě může být zpočátku asymptomatický, a proto je nezbytné pravidelné sledování, které musí být u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater častější (viz body 4.8 a 4.9). Každá diuretická léčba může vést k hyponatremii, někdy s velmi vážnými následky. Hyponatremie s hypovolemií může být zodpovědná za dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Souběžný úbytek chloridových iontů může vést k sekundární kompenzační metabolické alkalóze: incidence a stupeň tohoto efektu jsou mírné.

Plazmatická hladina draslíku

Deplece draslíku s hypokalemií představuje hlavní riziko podávání thiazidových a příbuzných diuretik. Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, zejména v souvislosti s těžkou hypokalemií. U určitých vysoce rizikových skupin pacientů musí být riziko hypokalemie zabráněno (< 3,4 mmol/l), tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo u pacientů, kteří užívají více léčiv souběžně, u pacientů s cirhózou jater s otoky a ascitem, u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a srdečním selháním. U těchto pacientů zvyšuje hypokalemie kardiotoxicitu digitalisových přípravků a riziko arytmií.

U osob s dlouhým QT intervalem, ať už vrozeným nebo iatrogenním, je rovněž zvýšené riziko. Hypokalemie, stejně jako bradykardie, je pak predisponujícím faktorem výskytu závažných arytmií, zejména potenciálně fatálních *torsade de pointes*.

U všech výše uvedených případů je třeba častěji sledovat plazmatické hladiny draslíku. První měření plazmatické hladiny draslíku má být provedeno v prvním týdnu po zahájení léčby.

Při zjištění hypokalemie je nutná její korekce. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčíku v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík.

Plazmatické hladiny hořčíku

Bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii (viz body 4.5 a 4.8).

Plazmatická hladina vápníku

Thiazidová a příbuzná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a vyvolat tak mírné a přechodné zvýšení jeho plazmatické hladiny. Skutečná hyperkalcemie může být následkem dříve nerozpoznané hyperparatyreózy.

Před vyšetřením funkce příštítných tělísek má být léčba diuretikem přerušena.

Hladina glukosy v krvi

Sledování hladiny glukosy v krvi je důležité u diabetiků, zvláště při přítomnosti hypokalemie.

Kyselina močová

U pacientů s hyperurikémií může být zvýšený výskyt záchvatů dny.

Renální funkce a diuretika

Thiazidová a příbuzná diuretika jsou plně účinná, pouze pokud jsou renální funkce normální nebo lehce snížené (plazmatické hladiny kreatininu u dospělých nižší než 25 mg/l, tj. 220 $\mu\text{mol/l}$). U starších pacientů musí být hladina kreatininu upravena vzhledem podle věku, tělesné hmotnosti a pohlaví.

Hypovolemie, která je důsledkem ztráty vody a sodíku vyvolané diuretikem na počátku léčby, je příčinou snížení glomerulární filtrace. To může vést ke zvýšení hladiny urey v krvi a kreatininu v plazmě. Tato přechodná funkční renální insuficience nemá u pacientů s normálními renálními funkcemi žádné následky, ale může zhoršit stávající renální insuficienci.

Sportovci

Sportovci mají být upozorněni, že tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímsi vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, které nejsou doporučeny

Lithium

Zvýšené plazmatické hladiny lithia se známkami předávkování, podobně jako při neslané dietě (snížené vylučování lithia močí). Pokud je ale podávání diuretik nutné, je třeba pečlivě sledovat plazmatické hladiny lithia a upravit dávkování.

Kombinace vyžadující opatření pro použití

Léky vyvolávající torsade de pointes, jako jsou mimo jiné:

- antiarytmické látky třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid),
- antiarytmické látky třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretylium),
- některá antipsychotika: fenothiaziny (např. chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin,

- thioridazin, trifluoperazin),
- benzamidy (např. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
- butyrofenony (např. droperidol, haloperidol),
- jiná antipsychotika (např. pimozid),
- ostatní látky (např. bepridil, cisaprid, difemanilium, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin).

Zvýšení rizika ventrikulárních arytmií, zvláště torsade de pointes (rizikový faktor je hypokalemie). Je třeba monitorovat hypokalemii a korigovat ji, je-li potřeba, před použitím této kombinace. Je třeba monitorovat klinický stav, plazmatické hladiny elektrolytů a EKG. Používejte látky, které nemají nevýhodu vzniku *torsade de pointes* při hypokalemii.

Nesteroidní protizánětlivé přípravky (podávané systémově) včetně selektivních inhibitorů COX-2, vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové (≥ 3 g/den):

Možnost snížení antihypertenzního účinku indapamidu. Riziko akutního renálního selhání u dehydrovaných pacientů (snížená glomerulární filtrace). Zavodněte pacienta; na začátku léčby sledujte renální funkci.

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE):

Riziko náhlé hypotenze a/nebo akutního renálního selhání, pokud se zahájí léčba inhibitorem ACE při souběžné depleci sodíku (zejména u pacientů se stenózou renální arterie).

Při hypertenzi, kdy předchází léčba diuretiky mohla způsobit depleci sodíku, je nutno:

- buď vysadit diuretikum 3 dny před zahájením léčby inhibitorem ACE a v případě potřeby začít znovu podávat diuretikum vedoucí k hypokalemii;
- nebo podávat nízké počáteční dávky inhibitoru ACE a dávky zvyšovat pouze postupně.

Při městnavém srdečním selhání je třeba začít podávat velmi nízkou dávku inhibitoru ACE, případně po snížení dávky kombinovaného diuretika vedoucího k hypokalemii.

V každém případě je třeba sledovat v prvních týdnech léčby inhibitorem ACE renální funkci (plazmatické hladiny kreatininu).

Jiné látky způsobující hypokalemii: amfotericin B (i.v.), gluko- a mineralokortikoidy (systémové), tertakosaktid, stimulační laxativa

Zvýšené riziko hypokalemie (aditivní účinek). Sledovat plazmatickou hladinu draslíku a v případě potřeby ji korigovat. Nutno mít na paměti v případě souběžné léčby digitalisem. Používat nestimulační laxativa.

Baklofen:

Zvýšený antihypertenzní účinek.

Zavodnit pacienta; při zahájení léčby sledovat funkci ledvin.

Digitalisové přípravky:

Hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxické účinky digitalisu.

V těchto případech je nutné sledovat plazmatickou hladinu draslíku, hořčíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

Kombinace, které vyžadují zvláštní péči

Alopurinol:

Souběžná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt hypersenzitivních reakcí na alopurinol.

Kombinace, které je nutno vzít v úvahu

Kalium šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren):

Zatímco u některých pacientů jsou tyto racionální kombinace užitečné, nevylučují možnost hypokalemie nebo hyperkalemie (zvláště u pacientů s renálním selháním nebo s diabetem). Je třeba sledovat plazmatické hladiny draslíku a EKG, popř. přehodnotit léčbu.

Metformin:

Zvýšené riziko mléčné acidózy způsobené metforminem následkem možnosti funkčního renálního selhání v souvislosti s diuretiky a zejména s kličkovými diuretiky. Nepodávejte metformin, pokud kreatinin v krevní plazmě překračuje 15 mg/l (135 μmol/l) u mužů a 12 mg/l (110 μmol/l) u žen.

Jodované kontrastní látky:

Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené nebezpečí akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek. Opětné zavodnění před podáním jodovaných sloučenin.

Antidepresiva podobná imipraminu, neuroleptika:

Antihypertenzní účinek a zvýšené riziko ortostatické hypotenze (aditivní účinek).

Vápník (soli):

Riziko hyperkalcemie vyvolané sníženým vylučováním vápníku močí.

Cyklosporin, takrolimus:

Riziko zvýšené hladiny kreatininu v krevní plazmě bez jakékoliv změny hladin cyklosporinu v krevním oběhu, dokonce i bez vyčerpání vody/sodíku.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémový)

Snížený antihypertenzní účinek (retence vody/sodíku v důsledku podání kortikosteroidů).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobé vystavení působení thiazidu během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy a uteroplacentární krevní tok u matky, což může způsobit fetoplacentární ischemii a retardaci růstu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání indapamidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Může nastat přecitlivělost na léky odvozené od sulfonamidu a hypokalemie. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Indapamid je blízce příbuzný s thiazidovými diuretiky, která byla spojována během kojení se snížením nebo dokonce s potlačením kojení.

Indapamid se během kojení nedoporučuje.

Fertilita

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný vliv na fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3). Žádné účinky na lidskou fertilitu se neočekávají.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Indapamid neovlivňuje pozornost, avšak v jednotlivých případech mohou nastat různé reakce související s poklesem krevního tlaku, zejména na počátku léčby nebo při přidání jiného antihypertenziva.

Následkem toho může být schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje zhoršena.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hypokalemie, hypersenzitivní reakce, zejména

dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím a makulopapulární vyrážky.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Během léčby indapamidem byly pozorovány následující nežádoucí účinky řazené podle následující četnosti:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Agranulocytóza	Velmi vzácné
	Aplastická anémie	Velmi vzácné
	Hemolytická anémie	Velmi vzácné
	Leukopenie	Velmi vzácné
	Trombocytopenie	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie (viz bod 4.4)	Časté
	Hyponatremie (viz bod 4.4)	Méně časté
	Hypochloremie	Vzácné
	Hypomagnezemie	Vzácné
	Hyperkalcemie	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Vertigo	Vzácné
	Únava	Vzácné
	Bolest hlavy	Vzácné
	Parestezie	Vzácné
	Synkopa	Není známo
Poruchy oka	Myopie	Není známo
	Rozmazané vidění	Není známo
	Postižení zraku	Není známo
	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	Není známo
	Choroidální efuze	Není známo
Srdeční poruchy	Arytmie	Velmi vzácné
	Torsade de pointes (potencionálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)	Není známo
Cévní poruchy	Hypotenze	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	Méně časté
	Nauzea	Vzácné
	Zácpa	Vzácné
	Sucho v ústech	Vzácné
	Pankreatitida	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkce jater	Velmi vzácné
	Možnost rozvoje jaterní encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)	Není známo
	Hepatitida	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hypersenzitivní reakce	Časté
	Makulopapulární vyrážka	Časté

	Purpura	Méně časté
	Angioedém	Velmi vzácné
	Kopřivka	Velmi vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	Velmi vzácné
	Stevensův-Johnsonův syndrom	Velmi vzácné
	Možnost zhoršení stávajícího akutního diseminovaného lupusu erythematodes	Není známo
	Fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Není známo
	Svalová slabost	Není známo
	Myalgie	Není známo
	Rhabdomyolýza	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Renální selhání	Velmi vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	Méně časté
Vyšetření	Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu (viz body 4.4 a 4.5)	Není známo
	Zvýšená hladina glukosy v krvi (viz bod 4.4)	Není známo
	Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi (viz bod 4.4)	Není známo
	Zvýšené hladiny jaterních enzymů	Není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

Během fáze II a III studií porovnávajících 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza hladiny draslíku, že účinek indapamidu je závislý na dávce:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 10 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 4 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 25 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 10 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,41 mmol/l.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Bylo zjištěno, že indapamid není toxický až do dávky 40 mg, což je 27násobek terapeutické dávky. Znamky akutní otravy se projevují především jako poruchy rovnováhy vody/elektrolytů (hyponatremie, hypokalemie). Klinicky se může vyskytnout nauzea, zvracení, hypotenze, křeče, vertigo, závratě, zmatenost, polyurie nebo oligurie případně až anurie (následkem hypovolemie).

Léčba

Počátečním opatřením je rychlá eliminace požití látky (látek) výplachem žaludku a/nebo podáním aktivního uhlí s následnou obnovou rovnováhy vody/elektrolytů ve specializovaném zdravotnickém zařízení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diuretika, sulfonamidy, samotné, ATC kód: C03BA11.

Mechanismus účinku

Indapamid je sulfonamidový derivát s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům, který působí inhibicí reabsorpce sodíku v kortikálním dilučním segmentu renálních tubulů.

Farmakodynamické účinky

Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem vyloučené moči a má antihypertenzní účinek.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie fáze II a III s použitím monoterapie prokázaly antihypertenzní účinek trvající 24 hodin. Ten nastával při dávkách, při kterých byl diuretický účinek mírný.

Antihypertenzní účinek indapamidu souvisí se zlepšením tepenné pružnosti a snížením arteriolární a celkové periferní rezistence.

Indapamid snižuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových a podobných diuretik se terapeutický účinek nad určitou dávkou již dále nezvyšuje, zatímco nežádoucí účinky se dále zhoršují. Proto v případě neúčinné léčby již nelze dávku dále zvyšovat.

U hypertoniků bylo krátko- středně- a dlouhodobým pozorováním zjištěno, že indapamid:

- neinterferuje s metabolismem lipidů: triacylglycerolů, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu;
- neinterferuje s metabolismem cukrů, a to dokonce ani u diabetiků s hypertenzí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Indapamid 1,5 mg je dodáván ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním na základě matricového systému, ve kterém je léčivá látka dispergována v nosiči, což umožňuje postupné uvolňování indapamidu.

Absorpce

Frakce uvolněného indapamidu je rychle a úplně absorbována gastrointestinálním traktem. Jídlo mírně zvyšuje rychlost absorpce, ale nemá vliv na množství absorbovaného léčiva. Maximální hladiny v séru je po jednotlivé dávce dosaženo přibližně 12 hodin po podání, opakované podání snižuje výkyvy v sérových hladinách mezi 2 dávkami. Existuje interindividuální variabilita.

Distribuce

Vazba indapamidu na plazmatické bílkoviny je 79%.

Poločas eliminace z plazmy je 14 až 24 hodin (průměrně 18 hodin).

Rovnovážný stav je dosažen po 7 dnech.

Opakované podání nevede k akumulaci.

Biotransformace

Látka se vylučuje převážně močí (70 % dávky) a stolicí (22 %) v podobě neaktivních metabolitů.

Další zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetické parametry se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Indapamid byl testován na mutagení a karcinogení vlastnosti s negativním výsledkem.

Nejvyšší dávky po perorálním podání různým druhům zvířat (40 až 8000násobky terapeutické dávky)

vykazovaly exacerbaci diuretických vlastností indapamidu. Během studií akutní toxicity indapamidu podávaného intravenózně nebo intraperitoneálně souvisely hlavní příznaky otravy s farmakologickým účinkem indapamidu, tj. bradypnoe a periferní vazodilatace. Studie reprodukční toxicity neprokázaly embryotoxicitu ani teratogenitu. K poškození fertility nedošlo u samců ani u samic potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

hypromelosa
prášková celulóza
monohydrát laktosy
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa
makrogol 400
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (Al fólie, PVC/PVDC fólie): 20 tablet s prodlouženým uvolňováním (2 blistry po 10 tabletách) v krabičce.

Blistr (Al fólie, PVC/PVDC fólie): 30 tablet s prodlouženým uvolňováním (3 blistry po 10 tabletách) v krabičce.

Blistr (Al fólie, PVC/PVDC fólie): 60 tablet s prodlouženým uvolňováním (6 blisterů po 10 tabletách) v krabičce.

Blistr (Al fólie, PVC/PVDC fólie): 90 tablet s prodlouženým uvolňováním (9 blisterů po 10 tabletách) v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/294/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 9. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 7. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 7. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).