

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hydrochlorothiazide Orifarm 25 mg tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt: 101,8 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, runde tabletter med et delekors på den ene siden med en diameter på 8,9 til 9,2 mm og en høyde på 2,4 til 3,2 mm.

Tablettene kan deles i to liker deler eller fire like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hydrochlorothiazide Orifarm er indisert for behandling av

- Hypertensjon.
- Ødemer i forbindelse med hjertesvikt.
- Ødemer av annen årsak.
- Morbus Ménière.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dagsdosen bør helst tas om morgenen, men kan fordeles på halv dose morgen og kveld.

Hypertensjon:

Den anbefalte dosen er 12,5 –50 mg daglig initialt. Lavest mulig vedlikeholdsdose bør etterstrebes, spesielt ettersom den blodtrykkssenkende effekten er lite doseavhengig.

Ødem:

Den anbefalte dosen er 25-50 mg eller i alvorlige tilfeller 75-100 mg daglig initialt. Lavest mulig vedlikeholdsdose bør etterstrebes. Tilfredsstillende effekt kan i mange tilfeller oppnås ved intermitterende terapi, f.eks. hver annen eller hver tredje dag.

Morbus Ménière:

De første 4-6 ukene av behandlingen gis 50-100 mg, fordelt på to doser daglig. Ved vedvarende bedring reduseres dosen og behandlingen kan forsøksvis seponeres etter 2-3 måneder. Sykdommen krever ofte periodevis langtidsbehandling.

Hydrochlorothiazide Orifarm kan kombineres med andre blodtrykkssenkende midler og potenserer da effekten av disse, slik at dosene bør justeres.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtreringshastighet (GFR) ≥ 30 ml/min). Hydrochlorothiazide Orifarm er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR) <30 ml/min) og anuri (se pkt. 4.3 og 5.2). Ved nyresvikt bør serumkreatinin og serumelektrolytter følges. Ved langtidsbehandling med Hydrochlorothiazide Orifarm bør det påses at pasientens kost inneholder tilfredsstillende mengde kalium.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Tiazider kan i likhet med andre diuretika utløse elektrolyttforstyrrelser, hepatisk encefalopati og hepatorenalt syndrom i behandlingen av ascites ved levercirrhose. Hydroklortiazid er ikke indisert hos pasienter med alvorlig leversvikt (se pkt. 4.3)

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor tiazider eller beslektede sulfonamider.
- Alvorlig leverinsuffisiens
- Alvorlig nyreinsuffisiens (kreatinin clearance <30 ml/min), anuri.
- Urinsyregikt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Elektrolytter

Før behandling med hydroklortiazid påbegynnes bør eventuelle forstyrrelser i elektrolytt- og væskebalansen korrigeres. Elektrolyttbalansen bør regelmessig kontrolleres, særlig for kalium, natrium og magnesium.

Kalium og magnesium

Tiaziddiuretika kan utløse hypokalemi eller forverre tilstedeværende hypokalemi. Tiaziddiuretika bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfører økt kaliumtap, for eksempel salttapende nefropati og pre-renal (kardiogen) nedsatt nyrefunksjon. Tiaziddiuretika øker utskillelsen av magnesium. Hypokalemi og eventuell samtidig hypomagnesemi bør korrigeres før behandling med tiazider startes (se pkt. 5.1). Serumkonsentrasjoner av kalium og magnesium bør regelmessig kontrolleres.

Ved kliniske symptomer på hypokalemi og hypokloremisk alkalose, bør det iverksettes tiltak for å normalisere elektrolyttbalansen.

Ekstra kaliumtilskudd anbefales i følgende situasjoner

- Alvorlig brekninger eller diaré som kan føre til økt tap av kalium
- Behandling av store ødemer som kan føre til utskillelse av store mengder kalium
- Ved samtidig medisinerings med digitalis, glukokortikosteroider eller ACTH
- Hos pasienter med levercirrhose.

Natrium

Tiaziddiuretika kan utløse hyponatremi eller forverre tilstedeværende hyponatremi. Hyponatremi ledsaget av nevrologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati) er observert i isolerte tilfeller.

Natrium- og/eller væskemangel bør korrigeres før behandling med tiaziddiuretika påbegynnes.

Kalsium

Tiazider reduserer utskillelse av kalsium i urinen og kan forårsake mildt forhøyet nivå av serumkalsium i fravær av kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Ettersom hydroklortiazid kan øke serumkonsentrasjonen av kalsium bør det brukes med forsiktighet hos pasienter med hyperkalsemi. Uttalt hyperkalsemi som ikke responderer på seponering av tiazider kan være tegn på underliggende hyperparatyreoidisme.

Urinsyre

Hydroklortiazid kan føre til økt serumnivå av urinsyre på grunn av redusert clearance av urinsyre og kan forårsake eller forverre hyperurikemi og utløse urinsyregikt hos disponerte pasienter.

Metabolske effekter

Forsiktighet bør utvises ved alvorlig koronar og cerebral arteriosklerose.

Tiaziddiuretika, inkludert hydroklortiazid, kan endre glukosetoleransen og øke serumnivåene av kolesterol og triglyserider.

Diabetes mellitus er ingen kontraindikasjon, men pasienten bør observeres med tanke på forandringer i karbohydratmetabolismen.

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær trangvinklet glaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom.

Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap.

Den primære behandlingen er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Akutt luftveistoksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom («akutt respiratorisk distress syndrom», ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid.

Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter hydroklortiazidinntak. Ved utbruddet inkluderer symptomene dyspné, feber, lungeforverring og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS, bør Hydrochlorothiazide Orifarm trekkes tilbake og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har opplevd ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Andre

Hypersensitivitetsreaksjoner overfor hydroklortiazid er mer sannsynlig hos pasienter med allergi eller astma.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende kombinasjoner med Hydrochlorothiazide Orifarm kan kreve dosetilpasning.

Digitalisglykosider

Bivirkninger som tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan medføre digitalisinduserte hjertearytmier.

Sotalol

Hypokalemi ved tiazidbehandling anses å øke risikoen for sotalolindusert arytmi (synkope, forlenget QT-intervall).

Kolestyramin og kolestipol

Absorpsjon av tiaziddiuretika svekkes i nærvær av kolestyramin og kolestipol. Dette kan resultere i subterapeutiske virkninger av tiaziddiuretika. Interaksjonen vil sannsynligvis minimeres ved å skille dosene slik at hydroklortiazid gis minst 4 timer før, eller 4-6 timer etter administrering av resiner. I en studie med 6 friske menn ble utskillelsen av hydroklortiazid over 24 timer redusert med 85 % etter administrering av kolestyramin og med 43% etter samtidig administrering av kolestipol.

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler, NSAIDs inkludert Cox-2-hemmere

Antiflogistika av NSAID-typen (f.eks acetylsalicylsyre, indometacin, propionsyrederivater) kan motvirke den antihypertensive effekten av tiazider. Denne interaksjonen synes ikke å forekomme med sulindak. I en studie med diklofenak og i en annen studie med aceklofenak ble slik interaksjon ikke påvist. Kliniske observasjoner tyder på at risikoen for sykehusinnleggelse fordobles hos pasienter som behandles med NSAID og diuretika sammenlignet med pasienter som behandles med diuretika alene. Væskemangel ved kombinasjonsbehandling med NSAIDs kan indusere akutt nyresvikt.

Litium

Tiazider reduserer renal utskillelse av litium, noe som kan resultere i økt plasmanivå ved uendret litiumdosering.

Karbamazepin

Pasienter behandlet med hydroklortiazid i kombinasjon med karbamazepin kan utvikle hyponatremi. Disse pasientene bør monitoreres, og opplyses om muligheten for utvikling av hyponatremi. Begge legemidlene kan alene gi denne bivirkningen.

Selektive serotoninopptakshemmere, SSRI

Det er økt risiko for hyponatremi ved samtidig behandling med SSRI'er og diuretika slik som tiazider og furosemid.

Andre blodtrykkssenkende midler

Tiazider forsterker den blodtrykkssenkende effekten av andre blodtrykkssenkende legemidler (f.eks. guanetidin, metyldopa, kardilaterende midler, ACE-hemmere, AII-reseptorantagonister, betablokkere, kalsiumkanalblokkere, og reninhemmere).

Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler

Tiazider forsterker effekten av ikke-depolariserende muskelrelakserende midler slik som kurarederivater.

Legemidler som påvirker serumnivå av kalium

Den hypokalemiske effekten av hydroklortiazid kan økes av samtidig behandling med kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicillin G, salisylsyrederivater og antiarytmika (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirker serumnivå av natrium

Den hyponatremiske effekten av diuretika kan intensiveres av samtidig behandling med legemidler som antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika etc. Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med disse legemidlene (se pkt. 4.4).

Antidiabetika

Det kan være nødvendig å justere dosen av orale antidiabetika og insulin. Metformin bør brukes med forsiktighet på grunn av risikoen for melkesyreacidose muligens forårsaket av hydroklortiazid-indusert funksjonell nyresvikt.

Antikolinergika

Biotilgjengeligheten av tiazider kan økes av antikolinergika (f.eks. atropin, biperiden), trolig på grunn av redusert gastrointestinal motilitet. Motsatt kan peristaltikkfremmende midler som cisaprid redusere biotilgjengeligheten av tiazider.

Alkohol, anestesimidler og sedativa

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med alkohol, anestesimidler og sedativa kan potensere ortostatisk hypotensjon.

Pressoraminer (f.eks noradrenalin, adrenalin)

Hydroklortiazid kan redusere responsen på pressoraminer, men den kliniske betydningen av denne effekten er ikke tilstrekkelig til å utelukke bruken.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Det er begrenset erfaring med hydroklortiazid i svangerskapet, spesielt i første trimester. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på den farmakologiske virkningsmekanismen til hydroklortiazid kan bruk i løpet av andre og tredje trimester kompromittere føto-placentaperfusjon og føtale og neonatale effekter som gulsott, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid bør ikke brukes for svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi pga. risikoen for redusert plasmavolum og placentar hypoperfusjon, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet. Hydroklortiazid bør ikke brukes for essensiell hypertensjon hos gravide kvinner unntatt i sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan brukes.

Amming:

Hydroklortiazid passerer over i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som forårsaker intens diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruken av Hydrochlorothiazide Orifarm under amming anbefales ikke. Hvis Hydrochlorothiazide Orifarm brukes under amming, bør dosen holdes så lav som mulig.

Fertilitet

Effekt på fertilitet er ikke undersøkt hos menneske. I dyrestudier har ikke hydroklortiazid vist seg å påvirke fertilitet eller unnfangelse (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hos visse pasienter kan evnen til å kjøre og bruke maskiner nedsettes under behandling med Hydrochlorothiazide Orifarm, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Dette bør tas i betraktning ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger har vært i nedenfor frekvenser:

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Hydroklortiazid kan føre til økt utskillelse av kalium. Denne bivirkningen er doseavhengig. Tilsvarende forhold gjelder for den serumurinsyreforhøyende effekten av hydroklortiazid, samt påvirkningen av karbohydratmetabolismen.

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjent	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom).
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Leukopeni, agranulocytose, trombocytopeni, aplastisk anemi, hemolytisk anemi.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypokalemi, stigning i urinsyreinnholdet i serum, hyperglykemi, forhøyede serumlipider (ved behandling med høye doser).
	Mindre vanlige	Hypomagnesemi, hyponatremi, hyperkalemi, hypokloremisk alkalose, hypofosfatemi.
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Slapphet, svimmelhet, trøtthet, hodepine.
	Sjeldne	Parestesier, søvnforstyrrelser, depresjon.
Øyesykdommer	Sjeldne	Tåkesyn.
	Ikke kjent	Koroidal effusjon.
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Hjertearytmier.
Karsykdommer	Mindre vanlige	Postural hypotensjon.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	”Respiratory distress syndrom” inkludert pneumoni og lungeødem.
	Svært sjeldne	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Anoreksi, kvalme, brekninger, kolikk, diaré, obstipasjon.
	Sjeldne	Pankreatitt.
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Hepatitt, intrahepatisk gallestase.
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hudutslett, urticaria, fotosensibilisering.
	Sjeldne	Vaskulitter, purpura, toksisk epidermal nekrose.
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Nyresvikt, interstitiell nefritt.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Sjeldne	Impotens.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Sjeldne	Anafylaktisk reaksjon, feber.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft

(se også pkt. 4.4 og 5.1).

Tilleggsbivirkninger fra spontane rapporter etter markedsføring

Følgende tilleggsbivirkninger er identifisert med hydroklortiazid basert på spontane rapporter etter markedsføring. Fordi disse reaksjonene er rapportert frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse er det ikke alltid mulig å sikkert estimere deres frekvens.

Frekvens ukjent: Akutt nyresvikt, renale forstyrrelser, erythema multiforme, muskelspasmer, akutt trangvinklet glaukom, hypersensitivitetsreaksjoner.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering. 25-50 mg til småbarn (2-3 år) samt 1 g til voksne ga milde intoksikasjoner.

Symptomer:

Væske- og elektrolyttforstyrrelser, tørste, dehydrering, metabolsk alkalose. Initial polyuri og ved store væsketap oliguri, anuri. Sekundært til væske- og elektrolytt-tap: Hodepine, forvirring, svimmelhet, parestesier, muskelsvakheter eventuelt koma og kramper, ortostatisk hypotensjon, synkope, EKG-forandringer, arytmier. Kvalme, brekninger og magesmerter.

Behandling:

Ventrikkeltømming eller medisinsk kull ved behov. Væsketilførsel, justering av elektrolytt- og syrebalansen. Kontinuerlig EKG-overvåkning ved kraftig dehydrering/elektrolyttforstyrrelser. Forøvrig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Low-ceiling diuretika, tiazider. ATC-kode: C03A A03.

Hydrochlorothiazide Orifarm er et tiaziddiuretikum som inneholder virkestoffet hydroklortiazid. Hydroklortiazid øker doseavhengig utskillelse av salt og vann fra kroppen gjennom å hemme reabsorpsjonen av natrium og klorid i nyretubuli. Dette forårsaker en sekundær utskillelse av kalium og bikarbonat. Behandlingen kan også føre til økt utskillelse av magnesium, som igjen vanskeliggjør kaliumopptaket. Derfor kan det være behov for å tilføre magnesium ved terapieresistent hypokalemi. Utskillelsen av kalsium minsker.

Hydroklortiazid har blodtrykkssenkende effekt, som initialt forårsakes av reduksjon i plasmavolumet og dermed senkning av hjerteminuttvolum. Ved fortsatt behandling avhenger den blodtrykkssenkende effekten hovedsakelig av reduksjon av den totale perifere karresistensen.

Den blodtrykkssenkende effekten av hydroklortiazid er oftest fullt uttalt allerede ved lavere doser (12,5 mg – 25 mg). Laveste optimale dose bør derfor benyttes, hvilket minsker risikoen for metabolske bivirkninger.

Effekten ved Morbus Ménière antas å skyldes en reduksjon av endolymfatisk hydrors.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en

populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31 for SCC. En klar sammenheng i kumulativ doserespons ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\,000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hydroklortiazid absorberes hovedsakelig i tolvfingertarmen og øvre del av tynntarmen. Absorpsjonsgraden er ca. 70 % av tilført mengde, men kan være lavere hos pasienter med hjertesvikt. Hydroklortiazid akkumuleres i erytrocytter. Elimineringen skjer hovedsakelig gjennom nyrene, i hovedsak i uforandret form. Plasmahalveringstiden er 9,5-13 timer, men kan ved nedsatt nyrefunksjon være kraftig forlenget. Diuresen opptrer ca. 2 timer etter tilførsel, når sitt maksimum etter 4-6 timer, og varer i ca. 12 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagentens potensiale ble undersøkt i en rekke testsystemer *in vitro* og *in vivo*. Mens det ble funnet noen positive resultater *in vitro*, gav alle *in vivo*- studiene negative resultater. Det er derfor konkludert med at hydroklortiazider ikke har relevant mutagent potensiale *in vivo*.

I følge tilgjengelige data viste ikke hydroklortiazid karsinogen aktivitet (hos mus ble det kun sett hepatocellulære tumorer i de høydoserte hannene, men denne forekomsten overskred ikke de nivåene som tidligere er funnet hos kontrollmus).

Hydroklortiazid var ikke teratogent og hadde ingen effekt på fertilitet, unnfangelse eller embryonal/føtal utvikling. Redusert vektøkning hos diende rotteavkom ble tilskrevet den høye dosen (15 ganger human dose) og den diuretiske effekten av hydroklortiazid, med påfølgende effekt på melkeproduksjonen (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Cellulosepulver
Krysspovidone
Povidone K 25
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddel krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/Alu blister.

28, 30, 98 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8503

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14.05.2013

Dato for siste fornyelse: 16.04.2018

10. OPPDATERINGSDATO

07.12.2022