

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Indapamid Hexal 1,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1,5 mg indapamida.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem  
bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna hipertenzija.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Eno tableto na 24 ur, najbolje zjutraj, se pogoltne celo, z nekaj vode. Tablete se ne sme žvečiti.

Pri večjih odmerkih se antihipertenzivno delovanje indapamida ne poveča, poveča pa se njegov saluretični učinek.

#### **Bolniki z ledvično okvaro** (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min (0,5 ml/s)) je zdravljenje kontraindicirano.

Tiazidi in sorodni diuretiki so popolnoma učinkoviti le, kadar je delovanje ledvic normalno ali le minimalno oslABLjeno.

### **Starejši (glejte poglavje 4.4)**

Pri starejših ljudeh je treba pri oceni serumske koncentracije kreatinina upoštevati bolnikovo starost, telesno maso in spol. Starejše bolnike lahko zdravimo z zdravilom Indapamid Hexal le, kadar je delovanje njihovih ledvic normalno ali zgolj minimalno oslajeno.

### **Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavji 4.3 in 4.4)**

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je zdravljenje kontraindicirano.

### **Pediatrična populacija**

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Indapamid Hexal pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

## **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- huda ledvična okvara
- hepatična encefalopatija ali huda okvara delovanja jeter
- hipokaliemija

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### **Posebna opozorila**

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter lahko tiazidom sorodni diuretiki povzročijo hepatično encefalopatijo, še zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov. V primeru hepatične encefalopatije je treba zdravljenje takoj prekiniti.

#### *Fotosenzitivnost*

Pri bolnikih, zdravljenih s tiazidnimi in njim sorodnimi diuretiki, so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če pride med zdravljenjem do fotosenzitivne reakcije, je priporočljivo zdravljenje prekiniti. Če presodimo, da je potrebna ponovna uvedba diuretika, je priporočljivo predele telesa, ki so izpostavljeni soncu ali umetni UVA svetlobi, zaščititi.

### **Posebni previdnostni ukrepi**

#### *Ravnovesje vode in elektrolitov*

#### *Natrij v plazmi*

Koncentracijo natrija v plazmi je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja, nato pa jo je treba redno spremljati. Vsako zdravljenje z diuretiki lahko povzroči hiponatriemijo, kar lahko včasih vodi do resnih posledic. Padeč ravni natrija v serumu je lahko sprva

asimptomatski, zato je nujno redno spremljanje, ki mora biti še pogostejše pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

#### Kalij v plazmi

Pomanjkanje kalija s hipokaliemijo je največje tveganje, ki spremlja zdravljenje s tiazidnimi in sorodnimi diuretiki. Tveganje za hipokaliemijo (< 3,4 mmol/l) je treba preprečiti pri nekaterih visoko rizičnih populacijah kot so starejši bolniki, podhranjeni in/ali bolniki, ki jemljejo več zdravil hkrati, bolniki s cirozo jeter z edemi in ascitesom, bolniki z boleznijo koronarnih arterij ter bolniki s srčnim popuščanjem. V takšnih primerih hipokaliemija poveča toksičnost pripravkov digitalisa za srce ter tveganje za pojav motenj srčnega ritma.

Tveganje obstaja tudi pri posameznikih z dolgim intervalom Q-T, ne glede na to, ali je vzrok kongenitalne ali iatrogene narave. Tako hipokaliemija kot bradikardija sta pri teh posameznikih dejavnika, ki pogojujeta pojav hudih motenj ritma, zlasti *torsades de pointes*, ki so lahko usodne.

V vseh zgoraj omenjenih primerih je potrebno pogostejše spremljanje vrednosti serumskega kalija. Prvo merjenje vrednosti kalija v serumu je treba opraviti v prvem tednu zdravljenja.

Če se izkaže, da je koncentracija kalija nizka, je treba to korigirati.

#### Kalcij v plazmi

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urin, kar povzroči blago in prehodno zvišanje serumskih vrednosti kalcija. Znatno zvišane ravni kalcija so lahko posledica prikritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje je treba prekiniti pred preiskavami delovanja paratiroidne žleze.

#### Glukoza v krvi

Spremljanje vrednosti glukoze v krvi je pomembno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, še zlasti v primeru sočasne hipokaliemije.

#### Sečna kislina

Pri bolnikih z zvišano ravniyo sečne kisline v krvi (hiperurikemija) obstaja večja verjetnost napadov protina.

#### Ledvična funkcija in diuretiki

Tiazidni in sorodni diuretiki so popolnoma učinkoviti samo, kadar je delovanje ledvic normalno ali minimalno oslabiljeno (pri vrednosti serumskega kreatinina pod 25 mg/l, t.j. 220 mikromolov/l pri odrasli osebi). Pri starejših bolnikih je treba pri oceni serumske koncentracije kreatinina upoštevati bolnikovo starost, telesno maso in spol.

Diuretik na začetku zdravljenja povzroči zaradi izgube vode in natrija hipovolemijo, ki zmanjša glomerularno filtracijo. To lahko vodi v zvišanje ravni sečne kisline v krvi in serumskega kreatinina. To prehodno zmanjšanje ledvične funkcije pri osebah z normalnim delovanjem ledvic nima posledic, lahko pa poslabša že obstoječe oslabiljeno delovanje ledvic.

## Športniki

Športniki se morajo zavedati, da to zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino, ki lahko pri protidopinških testih povzroči pozitivne rezultate.

### Posebna opozorila glede pomožnih snovi

Zdravilo Indapamid Hexal vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Kombinacije, ki niso priporočljive

#### *Litij*

Zvišanje koncentracije litija v plazmi z znaki prevelikega odmerjanja kot pri prehrani brez soli (zmanjšano izločanje litija z urinom). Če se uporabi diuretikov ni mogoče izogniti, je treba koncentracijo litija v plazmi skrbno spremljati in odmerek po potrebi prilagoditi.

### Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

#### *Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes*

- antiaritmiki Ia razreda (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmiki III razreda (amiodaron, sotalol, dofetilid in ibutilid)
- nekateri antipsihotiki:
  - fenotiazini (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin)
  - benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid)
  - butirofenoni (droperidol, haloperidol)

drugo: bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, vinkamin i.v..

Večje tveganje ventrikularnih aritmij, zlasti *torsades de pointes* (hipokaliemija je dejavnik tveganja). Treba je spremljati morebiten pojav hipokaliemije ter jo, če je potrebno, pred uvedbo te kombinacije korigirati. V kliničnem smislu je treba spremljati plazemske elektrolite in EKG.

Uporabljati je treba učinkovine, ki nimajo te neželene lastnosti, da ob prisotnosti hipokaliemije povzročijo *torsades de pointes*.

#### *Nesteroidni antirevmatiki (sistemska uporaba), vključno z selektivnimi zaviralci COX-2, veliki odmerki salicilne kisline ( $\geq 3$ g/dan)*

Možno je zmanjšanje antihipertenzivnega učinka indapamida.

Tveganje za akutno ledvično odpoved pri dehidriranih bolnikih (zmanjšanje glomerularne filtracije). Bolnik mora biti dobro hidriran; delovanje ledvic je treba spremljati že na

začetku zdravljenja.

*Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitorji)*

Tveganje za pojav nenadne hipotenzije in/ali akutne ledvične odpovedi ob začetku zdravljenja z zaviralcem ACE se pojavi, če je prisotno že obstoječe pomanjkanje natrija (zlasti pri bolnikih s stenozo ledvične arterije).

Če je predhodno zdravljenje z diuretiki povzročilo pomanjkanje natrija, je pri *hipertenziji* potrebno:

- bodisi prekiniti jemanje diuretika 3 dni pred začetkom zdravljenja z zaviralcem ACE ter ponovno uvesti diuretik, ki ne varčuje s kalijem, če je to potrebno,
- ali dati nizke začetne odmerke zaviralca ACE ter nato postopoma povečati odmerek.

Pri *kongestivnem srčnem popuščanju* je treba začeti z zelo nizkim odmerkom zaviralca ACE, če je mogoče, po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.

V *vseh primerih* je treba v prvih tednih zdravljenja z zaviralcem ACE spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina v plazmi).

*Druga zdravila, ki povzročajo hipokaliemijo: amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemska uporaba), tetrakozaktid, stimulantna odvajala*

Večje tveganje za hipokaliemijo (aditivni učinek).

Spremljati vrednosti kalija v plazmi ter korigirati, če je potrebno. To je še posebej pomembno pri sočasnem zdravljenju s pripravki digitalisa. Uporabljati je treba nestimulantna odvajala.

*Baklofen*

Zvečan antihipertenzivni učinek.

Bolnik mora biti dobro hidriran; delovanje ledvic je treba spremljati že na začetku zdravljenja.

*Pripravki digitalisa*

Hipokaliemija poveča nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa.

Treba je spremljati vrednosti kalija in EKG ter, če je potrebno, prilagoditi terapijo.

Kombinacije, ki jih je potrebno upoštevati

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

Čeprav so racionalne kombinacije za nekatere bolnike koristne, se lahko vseeno pojavita hipokaliemija ali hiperkaliemija (zlasti pri bolnikih z odpovedjo ledvic ali sladkorno boleznijo).

Vrednosti kalija v plazmi in EKG je treba redno spremljati ter po potrebi prilagoditi zdravljenje.

### *Metformin*

Povečanje tveganje za laktacidozo, izzvano z metforminom, zaradi možnosti funkcionalne odpovedi ledvic, povezane z jemanjem diuretikov, še zlasti diuretikov Henleyeve zanke.

Ne uporabljajte metformina, kadar vrednosti serumskega kreatinina presegajo 15 mg/l (135 mikromolov/l) pri moških in 12 mg/l (110 mikromolov/l) pri ženskah.

### *Jodirana kontrastna sredstva*

V primeru dehidracije zaradi diuretikov obstaja večje tveganje akutne odpovedi ledvic, zlasti med uporabo večje količine jodiranih kontrastnih sredstev.

Pred uporabo jodiranih spojin, je treba bolnika rehidrirati.

### *Imipraminu sorodni antidepresivi, nevroleptiki*

Povečano antihipertenzivno delovanje in večje tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (aditivni učinek).

### *Kalcij (soli)*

Tveganje za hiperkalcemijo kot posledica zmanjšane izločanja kalcija v urin.

### *Ciklosporin, takrolimus*

Tveganje za povečanje vrednosti kreatinina v plazmi brez kakršnihkoli sprememb ravni ciklosporina v obtoku, celo ob odsotnosti dehidracije ali pomanjkanja natrija.

### *Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sistemska uporaba)*

Zmanjšanje antihipertenzivnega učinka (zastajanje vode in natrija zaradi kortikosteroidov).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### *Nosečnost*

V splošnem velja, da se je treba uporabi diuretikov pri nosečnicah izogibati. Nikoli se jih ne sme uporabljati za zdravljenje fizioloških edemov v nosečnosti. Diuretiki lahko povzročijo fetoplacentalno ishemijo s tveganjem za zmanjšano rast ploda.

### *Dojenje*

Dojenje ni priporočljivo (indapamid se izloča v materino mleko).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Indapamid ne vpliva na sposobnost koncentracije in odzivnost, vendar se lahko v posameznih primerih pojavijo različne reakcije, povezane z znižanjem krvnega tlaka, zlasti na začetku zdravljenja ali kadar se uvede še dodatno zdravilo za zdravljenje hipertenzije.

To ima lahko za posledico zmanjšanje sposobnosti vožnje in upravljanja s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

Večina neželenih učinkov, ki se nanašajo na klinične ali laboratorijske parametre, je odvisnih od odmerka.

Tiazidom sorodni diuretiki, vključno z indapamidom, lahko povzročijo naslednje neželene učinke, ki so navedeni glede na naslednjo pogostnost:

Zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ); pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redko ( $< 1/10.000$ ); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

*Zelo redko:* trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija

### **Bolezni živčevja**

*Redko:* vrtočlavica, utrujenost, glavobol, parestezija

### **Srčne bolezni**

*Zelo redko:* aritmija, hipotenzija

### **Bolezni prebavil**

*Občasno:* bruhanje

*Redko:* navzea, zaprtje, suha usta

*Zelo redko:* pankreatitis

### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

*Zelo redko:* motnje v delovanju jeter

*Neznano:* možnost pojava hepatične encefalopatije v primeru jetrne insuficience (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

### **Bolezni kože in podkožja**

Preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri posameznikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam;

- *Pogosto:* makulopapularni izpuščaj
- *Občasno:* purpura
- *Zelo redko:* angioedem in/ali urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom

*Neznano:* možno poslabšanje že obstoječega akutnega diseminiranega eritematoznega lupusa

Poročali so o primerih fotosenzitivnosti (glejte poglavje 4.4).

### **Bolezni ledvic in sečil**

*Zelo redko:* ledvična odpoved

### **Preiskave**

Med kliničnimi preskušnji je po 4 do 6 tednih zdravljenja indapamid povzročil

hipokaliemijo (< 3,4 mmol/l kalija v plazmi) pri 10 % bolnikov ter < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov. Po 12 tednih zdravljenja je bila srednja vrednost znižanja kalija v plazmi 0,23 mmol/l.

Zelo redko: hiperkalciemija

Neznano:

- Pomanjkanje kalija s hipokaliemijo; še zlasti resno pri nekaterih populacijah z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4).
- Hiponatriemija s hipovolemijo, ki povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko vodi v sekundarno kompenzatorno metabolno alkalozo: incidenca in stopnja tega učinka sta majhni.
- Zvišanje ravni sečne kisline v plazmi in glukoze v krvi med zdravljenjem. Smiselnost uporabe teh diuretikov je treba skrbno pretehtati pri bolnikih s protinom ali sladkorno boleznijo.

#### 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 nacionalni center za poročanje: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kelj.si.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Raziskave so pokazale, da indapamid ni toksičen pri odmerkih do 40 mg, kar je 27-kratni terapevtski odmerek.

Znaki akutne zastrupitve se kažejo predvsem kot motnje v ravnovesju vode/elektrolitov (hiponatriemija, hipokaliemija). Klinično obstaja možnost navzee, bruhanja, hipotenzije, krčev, vrtoglavice, dremavosti, zmedenosti, poliurije ali oligurije, lahko do stopnje anurije (zaradi hipovolemije).

Začetni ukrepi zajemajo hitro odstranjevanje zaužite(ih) snovi z izpiranjem želodca in/ali dajanje aktivnega oglja, čemur sledi ponovna vzpostavitev normalnega ravnovesja vode/elektrolitov v specializiranem centru.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: sulfonamidi, enokomponentna zdravila

Oznaka ATC: C03BA11

Indapamid je derivat sulfonamida z indolnim obročem, farmakološko soroden skupini tiazidnih diuretikov. Deluje z zaviranjem ponovne absorpcije natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Poveča izločanje natrija in klora z urinom, v manjši meri pa tudi izločanje kalija in magnezija, s tem poveča izločanje urina in antihipertenzivni učinek.



Študije II. in III. faze, pri katerih so uporabili monoterapijo, so dokazale antihipertenzivni učinek indapamida, ki je trajal 24 ur. Do tega učinka je prišlo pri odmerkih, pri katerih je bilo diuretično delovanje blago.

Antihipertenzivno delovanje indapamida je povezano z izboljšanjem podajnosti arterij ter zmanjšanjem arteriolarnega in celokupnega perifernega upora.

Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Pri tiazidnih ali sorodnih diuretikih doseže terapevtski učinek po določenem odmerku svoj vrh, medtem ko se neželeni učinki še naprej stopnjujejo. Če je zdravljenje neučinkovito, se odmerka ne sme povečati.

Dokazano je bilo tudi, da kratkoročna, srednjeročna in dolgoročna uporaba indapamida pri bolnikih s hipertenzijo:

- nima učinka na presnovo lipidov: trigliceridov, LDL-holesterola in HDL-holesterola,
- nima učinka na presnovo ogljikovih hidratov, niti pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Zdravilo Indapamid Hexal je na voljo v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, zasnovanih na sistemu matriksa, v katerem je zdravilna učinkovina razpršena v podporni snovi, kar omogoča podaljšano sproščanje indapamida.

### Absorpcija

Del sproščene indapamida se hitro in v celoti absorbira iz prebavil. Hrana nekoliko pospeši absorpcijo, vendar ne vpliva na količino absorbiranega zdravila. Najvišja koncentracija v serumu je dosežena približno v 12 urah po zaužitju enkratnega odmerka, pri večkratnem odmerjanju se zmanjša nihanje koncentracij v serumu med dvema odmerkoma. Obstaja variabilnost med posamezniki.

### Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže 79 % indapamida.

Razpolovni čas izločanja iz plazme znaša med 14 in 24 ur (povprečno 18 ur). Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 7 dneh. Večkratno odmerjanje ne vodi do kopičenja zdravila.

### Biotransformacija

Izločanje poteka predvsem z urinom (70 % odmerka) in blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

### Ledvična odpoved

Farmakokinetični parametri so pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic nespremenjeni.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Najvišji odmerki, uporabljeni peroralno pri različnih živalskih vrstah (40 do 8000-krat višji od terapevtskega odmerka), so pokazali stopnjevanje diuretičnih lastnosti indapamida. Glavni simptomi zastrupitve v študijah akutne toksičnosti intravensko ali intraperitonealno uporabljenega indapamida so bili povezani s farmakološkim delovanjem indapamida, t.j. bradipnejo in periferno vazodilatacijo. Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

laktoza monohidrat  
povidon K30  
hipromeloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

*Obloga tablete:*

hipromeloza  
makrogol 6000  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok trajanja**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

PVC/PVDC/Al pretisni omot: 10, 15, 20 in 30 tablet s podaljšanim sproščanjem  
Al/Al pretisni omot: 10, 15, 20 in 30 tablet s podaljšanim sproščanjem

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Hexal AG, Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen, Nemčija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-108/14

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 24. 11. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 06.02.2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29. 11. 2013