

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Rawel SR 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:

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 92,7 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Tableta je bela, okrogla, rahlo izbočena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rawel SR je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ena tableta na 24 ur, najbolje zjutraj, ki jo mora bolnik pogoltiti celo z vodo in je ne sme žvečiti. Pri večjih odmerkih se antihipertenzivno delovanje indapamida ne poveča, poveča pa se saluretični učinek.

Posebne populacije

Ledvična okvara (glejte poglavji 4.3 in 4.4):

Pri hudi ledvični odpovedi (očistek kreatinina manjši kot 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano. Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le minimalno okvarjeno delovanje ledvic.

Jetrna okvara (glejte poglavji 4.3 in 4.4):

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je zdravljenje kontraindicirano.

Starostniki (glejte poglavje 4.4):

Pri starostnikih moramo vrednosti kreatinina v plazmi preračunati glede na starost, telesno maso in spol. Starostnike lahko zdravimo z zdravilom Rawel SR, le pri normalnem ali minimalno okvarjenem delovanju ledvic.

Pediatrična populacija

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

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter lahko tiazidom sorodni diuretiki, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v hepatično komo. Diuretik moramo v tem primeru takoj prenehati dajati.

Fotosenzitivnost

Pri jemanju tiazidov in njim sorodnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzitivna reakcija, priporočamo prenehanje zdravljenja. Če ocenite, da je potrebno ponovno jemanje diuretika, priporočamo, da bolnik zaščiti dele telesa, ki so izpostavljeni soncu ali umetnim žarkom UVA.

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Posebni previdnostni ukrepi

Ravnovesje vode in elektrolitov

Natrij v plazmi

Vrednost natrija v plazmi je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in tudi kasneje v rednih presledkih. Zmanjšanje vrednosti natrija v plazmi je lahko sprva asimptomatično, zato je nujno redno spremljanje, ki mora biti še pogostejše pri starostnikih in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Hiponatriemija s hipovolemijo lahko povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzirane metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Kalij v plazmi

Izguba kalija s hipokaliemijo je največje tveganje pri jemanju tiazidnih in sorodnih diuretikov. Hipokaliemija lahko povzroči mišične motnje. Poročali so o primerih rbdomiolize, predvsem v okviru hude hipokaliemije. Tveganje za pojav hipokaliemije (< 3,4 mmol/l) moramo preprečiti pri določenih visoko rizičnih populacijah, kot so starostniki, pri bolnikih, ki so podhranjeni in/ali tistih, ki sočasno jemljejo več zdravil, pri bolnikih s cirozo z edemi in ascitesom ter bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo in srčnim popuščanjem. Pri teh bolnikih hipokaliemija poveča kardiotskičnost pripravkov digitalisa in tveganje za pojav aritmij. Posamezniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je motnja prirojena ali iatrogena. Hipokaliemija in bradikardija sta v takih primerih dejavnika tveganja za nastanek hudih aritmij, zlasti potencialno smrtnih *torsades de pointes*.

Pri vseh zgoraj naštetih skupinah bolnikov morate pogosteje meriti kalij v plazmi. Prvo meritev kalija

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

v plazmi morate opraviti v prvem tednu po začetku zdravljenja.

Če opazite hipokaliemijo, jo morate odpraviti. Hipokaliemija, ugotovljena v povezavi z znižano koncentracijo magnezija v serumu, je lahko neodzivna na zdravljenje, če se magnezij v serumu ne popravi.

Magnezij v plazmi

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

Kalcij v plazmi

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

Glukoza v krvi

Pomembno je, da bolnikom s sladkorno boleznijo merimo glukozo v krvi, zlasti pri hipokaliemiji.

Sečna kislina

Pri bolnikih s hiperurikemijo se lahko poveča nagnjenost k napadom protina.

Delovanje ledvic in diuretiki

Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali samo minimalno okvarjeno delovanje ledvic (vrednosti kreatinina v plazmi pod 25 mg/l, tj. 220 µmol/l pri odraslih). Pri starostnikih morate navedene vrednosti kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol.

Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja, privede do zmanjšanja glomerulne filtracije. Ta lahko povzroči povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi. Tovrstna prehodna funkcijska ledvična insuficienca nima posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, lahko pa poslabša že obstoječo ledvično insuficienco.

Športniki

Športnike je treba opozoriti, da zdravilo vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven izvid testov za doping.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki jih ne priporočamo

Litij:

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

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

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

- antiaritmike skupine IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmike skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilij),
- nekatere antipsihotike:
 - fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoroperazin);
 - benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid);
 - butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol);
 - druge antipsihotike (npr. pimozid);
 - druge učinkovine (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, vinkamin intravensko, metadon, astemizol, terfenadin).

Povečano tveganje za pojav ventrikularnih aritmij, zlasti *torsades de pointes* (hipokaliemija je dejavnik tveganja). Preden uvedemo to kombinacijo, moramo spremljati bolnika zaradi možnosti pojava hipokaliemije in jo po potrebi odpraviti. Potrebno je klinično spremljanje, spremljanje vrednosti elektrolitov v plazmi in EKG-ja. Uporabiti moramo zdravila, ki ob prisotnosti hipokaliemije ne povzročajo *torsades de pointes*.

Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila(sistemska), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilna kislina v velikih odmerkih (≥ 3 g/dan):

Možno zmanjšanje antihipertenzivnega učinka indapamida. Tveganje za pojav akutne ledvične odpoved pri bolnikih z dehidracijo (zmanjšana glomerulna filtracija). Bolnika hidrirajte, na začetku zdravljenja spremljajte delovanje ledvic.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitorji):

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

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

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

Pri kongestivnem srčnem popuščanju začnite z zelo majhnim odmerkom zaviralca ACE, najbolje po zmanjšanju odmerka sočasno danega diuretika, ki ne zadržuje kalija.

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

Druge učinkovine, ki povzročajo hipokaliemijo:

- amfotericin B (intravensko),
- glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski),
- tetrakozaktid,
- stimulantna odvajala.

Povečano tveganje za pojav hipokaliemije (aditivni učinek). Spremljajte vrednosti kalija v plazmi in jo popravite, če je potrebno. Posebej morate biti pozorni na to pri bolnikih, ki sočasno jemljejo digitalis. Predpisujte nestimulantna odvajala.

Baklofen:

Povečan antihipertenzivni učinek.

Bolnika hidrirajte, na začetku zdravljenja spremljajte delovanje ledvic.

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pripravki digitalisa:

Hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa. Spremljajte vrednost vrednosti kalija, magnezija v plazmi in EKG ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

Kombinacije, ki zahtevajo posebno pozornost

Alopurinol:

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

Kombinacije, ki jih morate upoštevati

Diuretiki, ki zadržujejo kalij (amilorid, spironolakton, triamteren):

Čeprav so te kombinacije koristne za nekatere bolnike, lahko vseeno prihaja do hipokaliemije ali hiperkaliemije (zlasti pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali sladkorno boleznijo) Spremljati morate vrednosti kalija v plazmi, opraviti EKG in po potrebi prilagoditi zdravljenje.

Metformin:

Povečano tveganje za nastanek laktacidoze zaradi metformina, ki jo povzroči morebitna funkcionalna ledvična odpoved, povezana z diuretiki, zlasti diuretiki zanke. Moškim z vrednostmi kreatinina v plazmi, večjimi od 15 mg/l (135 µmol/l), in ženskam z več kot 12 mg/l (110 µmol/l) metformina ne smemo predpisovati.

Jodirana kontrastna sredstva:

Pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov obstaja povečano tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi, zlasti ob uporabi velikih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Rehidracija pred dajanjem jodiranih spojin.

Imipraminu podobni antidepresivi, nevroleptiki:

Poveča se antihipertenzivni učinek in povečano tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (aditivni učinek).

Kalcij (soli):

Tveganje za pojav hiperkalcemije zaradi zmanjšanega izločanja kalcija z urinom.

Ciklosporin, takrolimus:

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

Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemski):

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša materin plazemski volumen, kakor tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko pri zarodku povzroči fetoplacentalno ishemijo in zaostajanje v rasti.

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

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi indapamida bolj izogibati.

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavita preobčutljivost za sulfonamidna zdravila in hipokaliemija. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka.

Uporaba indapamida med dojenjem ni priporočljiva .

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki so hipokaliemija, preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam, ter makulopapularni izpuščaji.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Med zdravljenjem z indapamidom so opazili naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih kategorijah pogostnosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA organski sistemi	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza,	zelo redki
	aplastična anemija	zelo redki
	hemolitična anemija	zelo redki
	levkopenija	zelo redki
	trombocitopenija	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija (glejte poglavje 4.4)	pogosti
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	občasni
	hipokloremija	redki
	hipomagneziemija	redki
	hiperkalcemija	zelo redki
Bolezni živčevja	vrtožlavost,	redki
	utrujenost,	redki

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	glavobol,	redki
	parestezije	redki
	sinkopa.	neznana pogostnost
Očesne bolezni	miopija	neznana pogostnost
	zamegljen vid	neznana pogostnost
	okvara vida	neznana pogostnost
	akutni glavkom z zaprtim zakotjem	neznana pogostnost
	odstop žilnice	neznana pogostnost
Srčne bolezni	aritmije	zelo redki
	torsade de pointes (lahko smrtni) (glejte poglavje 4.4 in 4.5)	neznana pogostnost
Žilne bolezni	hipotenzija	zelo redki
Bolezni prebavil	bruhanje	občasni
	slabost	redki
	zaprtje	redki
	suha usta	redki
	pankreatitis	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalno delovanje jeter	zelo redki
	možnost pojava jetrne encefalopatije pri bolnikih z jetrnim popuščanjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	neznana pogostnost
	hepatitis	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	preobčutljivostne reakcije	pogosti
	makulopapularni izpuščaji	pogosti
	purpura	občasni
	angioedem	zelo redki
	urtikarija	zelo redki
	toksična epidermalna nekroliza	zelo redki
	Steven Johnsonov sindrom	zelo redki
	možno poslabšanje obstoječega akutnega diseminiranega eritematoznega lupusa	neznana pogostnost
	fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	neznana pogostnost
	mišična šibkost	neznana pogostnost
	mialgija	neznana pogostnost
	rabdomioliza	neznana pogostnost
Bolezni sečil	ledvično popuščanje	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni
Preiskave	podaljšanje QT pri elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in	neznana

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	4.5)	pogostnost
	povišane vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost
	povišane vrednosti sečne kisline v krvi (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost
	povišane vrednosti jetrnih encimov	neznana pogostnost

Opis izbranih neželenih učinkov

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Indapamid ni toksičen pri odmerkih do 40 mg, kar je približno 27-kraten terapevtski odmerek. Znaki akutne zastrupitve so predvsem motnje ravnovesja vode in elektrolitov (hiponatriemija, hipokaliemija). Klinično so to lahko slabost, bruhanje, hipotenzija, krči, vrtoglavica, dremavost, zmedenost, poliurija ali oligurija, lahko tudi vse do anurije (zaradi hipovolemije).

Zdravljenje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: diuretiki, sulfonamidi, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C03BA11.

Mehanizem delovanja

PI_Text047425_3	- Updated:	Page 8 of 11
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolovim obročem, ki je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Deluje z zaviranjem reabsorpcije natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu.

Farmakodinamični učinki

Poveča izločanje natrija in kloridov z urinom, v manjši meri pa tudi izločanje kalija ter magnezija. Tako poveča izločanje urina in deluje antihipertenzivno

Klinična učinkovitost in varnost

Študije II. in III. faze z monoterapijo so pokazale, da ima indapamid antihipertenziven učinek, ki traja 24 ur. Učinek je bil prisoten pri odmerkih z blagim diuretičnim delovanjem.

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

Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Rawel SR mg je na voljo v farmacevtski obliki, ki omogoča podaljšano sproščanje učinkovine.

Absorpcija

Sproščena frakcija indapamida se hitro in v celoti absorbira skozi prebavni trakt.

Zaužitje hrane nekoliko poveča hitrost absorpcije, toda ne vpliva na količino učinkovine, ki se absorbira.

Največja koncentracija v serumu po enkratnem odmerku je dosežena približno 12 ur po zaužitju zdravila. Večkratno jemanje zmanjša nihanje koncentracij v serumu med dvema odmerkoma.

Obstajajo razlike med posameznimi bolniki.

Porazdelitev

Vezava indapamida na beljakovine v plazmi je 79 %.

Razpolovni čas izločanja iz plazme je od 14 do 24 ur (srednja vrednost 18 ur).

Stanje dinamičnega ravnovesja je dosežemo po 7 dneh.

Večkratno jemanje zdravila ne vodi do kopičenja.

Biotransformacija

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

Druge posebne populacije

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo so farmakokinetični parametri nespremenjeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale znakov embriotoksičnosti in teratogenosti.

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Plodnost ni bila okvarjena niti pri podganjih samcih niti pri podganjih samicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

hipromeloza
 uprašena celuloza
 laktoza monohidrat
 brezvodni koloidni silicijev dioksid
 magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
 makrogol 400
 titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 20 tablet s podaljšanim sproščanjem (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 30 tablet s podaljšanim sproščanjem (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 60 tablet s podaljšanim sproščanjem (6 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 90 tablet s podaljšanim sproščanjem (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

H/04/01324/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 7. 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 11. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 7. 2023