

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Indapamid Krka 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.

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 Indapamid Krka je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolnik mora vzeti eno tableto enkrat na dan, najbolje zjutraj. Tableto naj pogoltne celo z vodo in naj je ne žveči.

Večji odmerki ne povečajo antihipertenzivnega učinka, poveča pa se saluretični učinek.

Posebne populacije

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.4):

Pri starejših bolnikih se mora vrednosti kreatinina v plazmi preračunati glede na starost, telesno maso in spol. Starejše bolnike se lahko zdravi z zdravilom Indapamid Krka, če imajo normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje.

Ledvična okvara (glejte poglavji 4.3 in 4.4):

Pri hudo okvarjenem ledvičnem delovanju (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 rahlo zmanjšano ledvično delovanje.

Jetrno okvara (glejte poglavji 4.3 in 4.4):

Pri bolnikih z jetrno okvaro je zdravljenje kontraindicirano.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Indapamid Krka pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani.

PI_Text050468_1	- Updated:	Page 1 of 10
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino, druge sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- hudo okvarjeno ledvično delovanje
- jetrna encefalopatija ali hudo okvarjeno jetrno delovanje
- hipokaliemija

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, lahko tiazidom sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v hepatično komo. Diuretik se mora 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 indapamida, priporočamo, da bolnik zaščiti dele telesa, ki so izpostavljeni soncu ali umetnim žarkom UVA.

Laktoza

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

Previdnostni ukrepi

Ravnovesje vode in elektrolitov

Količina natrija v plazmi

Vrednost natrija v plazmi je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in kasneje v rednih presledkih. Zmanjšanje vrednosti natrija v plazmi je lahko sprva asimptomatično, zato je redno merjenje nujno. Pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo morajo biti merjenja še pogostejša (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 kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Količina kalija v plazmi

Največje tveganje, ki nastane pri zdravljenju s tiazidnimi in sorodnimi diuretiki, je čezmerna izguba kalija s hipokaliemijo. Hipokaliemija lahko povzroči mišične motnje. Poročali so o primerih rhabdomiolize, predvsem v okviru hude hipokaliemije. Tveganje za pojav hipokaliemije (< 3,4 mmol/l) se mora preprečiti pri določenih visoko rizičnih skupinah, in sicer pri bolnikih, ki so podhranjeni in/ali sočasno jemljejo več zdravil, pri starejših, pri bolnikih s cirozo z edemom in ascitesom, bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo in srčnim popuščanjem. Pri teh bolnikih hipokaliemija poveča kardiotsičnost preparatov digitalisa in tveganje za nastanek aritmij.

Bolniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je bolezen

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

prirojena ali iatrogena. Hipokaliemija (kot tudi bradikardija) je torej dejavnik tveganja za nastop hudih aritmij, še posebej potencialno usodnih motenj srčnega ritma tipa *torsades de pointes*.

Omenjenim bolnikom se mora vrednosti kalija v plazmi meriti pogosteje, prvo meritev pa opraviti v prvem tednu zdravljenja.

Če opazimo hipokaliemijo, se jo mora 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).

Količina kalcija v plazmi

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in povzročijo blago in prehodno povečanje vrednosti kalcija v plazmi. Evidentna hiperkalcemija lahko nastane zaradi še neodkritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje z diuretikom se mora pred katerikoli pregledom funkcije obščitne žleze prekiniti.

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.

Ledvično delovanje in diuretiki

Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje (vrednosti kreatinina v plazmi manj kot 25 mg/l, tj. 220 µmol/l pri odraslih). Pri starejših bolnikih navedene vrednosti kreatinina v plazmi preračunamo glede na starost, telesno težo 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. Takšna prehodna okvara ledvičnega delovanja nima posledic pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, vendar lahko poslabša že obstoječo okvaro ledvičnega delovanja.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja

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 zaprtega zakotja 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 zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Športniki

Športnike se mora opozoriti na dejstvo, da zdravilo vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven izvid testov za doping.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki jih ne priporočamo

Litij

Sočasno jemanje litija lahko povzroči povečanje koncentracije litija v plazmi z znaki prevelikega

PI_Text050468_1	- Updated:	Page 3 of 10
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

odmerjanja, kot jih ugotavljamo pri prehrani brez natrija (zmanjšanje izločanja litija v urinu). Če je uporaba diuretikov nujna, se mora skrbno spremljati vrednosti litija v plazmi in prilagajati odmerke.

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes:

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

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

Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (sistemski), 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). Bolnikom se mora nadomeščati tekočino in na začetku zdravljenja spremljati ledvično delovanje.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitorji):

Ko začnemo zdravljenje z ACE inhibitorjem, se pri bolnikih s predhodno čezmerno izgubo natrija (zlasti pri bolnikih z zožitvijo ledvične arterije) lahko pojavita nenadna hipotenzija in/ali akutna ledvična odpoved.

Pri bolnikih s hipertenzijo, pri katerih je predhodno zdravljenje z diuretikom povzročilo čezmerno izgubo natrija, je treba:

- prekiniti zdravljenje z diuretikom 3 dni pred začetkom zdravljenja z ACE inhibitorjem in po potrebi ponovno uvesti diuretik, ki ne zadržuje kalija;
- ali dati ACE inhibitor v majhnih začetnih odmerkih in jih le postopoma povečevati.

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je možno začeti z zelo majhnim odmerkom ACE inhibitorja, najbolje po zmanjšanju odmerka sočasno danega diuretika, ki ne zadržuje kalija.

V prvih tednih zdravljenja z ACE inhibitorjem se mora v vseh primerih spremljati ledvično delovanje (vrednosti kreatinina v plazmi).

Druge učinkovine, ki povzročajo hipokaliemijo:

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

Poveča se tveganje za nastanek hipokaliemije (aditivni učinek). Vrednosti kalija se mora spremljati in jih po potrebi urediti. Posebej je treba biti pozoren pri bolnikih, ki sočasno jemljejo digitalis. Ti bolniki naj jemljejo nestimulantna odvajala.

Baklofen

Povečan antihipertenzivni učinek.

Bolnik naj zaužije dovolj tekočine; na začetku zdravljenja se mora spremljati ledvično delovanje.

PI_Text050468_1	- Updated:	Page 4 of 10
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preparati digitalisa

Hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa. Spremljati se mora vrednosti kalija, magnezija v plazmi, opraviti EKG in po potrebi prilagoditi zdravljenje.

Kombinacije, ki zahtevajo posebno pozornost

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

Kombinacije, ki jih je potrebno 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 ledvičnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo). Spremljati se mora vrednosti kalija v plazmi, opraviti EKG in po potrebi prilagoditi zdravljenje.

Metformin

Povečano tveganje za laktacidozo 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 dajanju velikih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega kontrastnega sredstva se mora bolnika rehidrirati.

Imipraminu podobni antidepressivi, nevroleptiki

Poveča se antihipertenzivni učinek in 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 spremembe vrednosti ciklosporina v krvi, tudi če ni čezmerne izgube vode ali natrija.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemski)

Zmanjšanje antihipertenzivnega učinka (zadrževanje natrija in vode).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavita

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Zdravilo Indapamid Krka ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Indapamid ne vpliva na odzivnost, toda pri posameznih bolnikih se lahko pojavijo različne reakcije na znižanje krvnega tlaka, še posebej na začetku zdravljenja ali ob dodatku drugega antihipertenzivnega zdravila. Zaradi tega se lahko zmanjša bolnikova sposobnost za vožnjo motornih vozil in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so hipokaliemija, preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam, in makulopapulozni izpuščaji.

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

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 ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija.

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: hipokaliemija (glejte poglavje 4.4).

Občasni: hiponatriemija (glejte poglavje 4.4).

Zelo redki: hiperkalcemija.

Redki: hipokloremija, hipomagneziemija.

Bolezni živčevja

Redki: vrtoglavica, utrujenost, glavobol, parestezija.

Neznana pogostnost: sinkopa.

Očesne bolezni

Neznana pogostnost: miopija, zamegljen vid, okvara vida, odstop žilnice.

Srčne bolezni

Zelo redki: aritmija.

PI_Text050468_1	- Updated:	Page 6 of 10
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Neznana pogostnost: torsade de pointes (lahko smrtne) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Žilne bolezni

Zelo redki: hipotenzija.

Bolezni prebavil

Občasni: bruhanje.

Redki: slabost, zaprtje, suha usta.

Zelo redki: pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: nenormalno delovanje jeter.

Neznana pogostnost: možnost pojava jetrne encefalopatije v primeru okvarjenega jetrnega delovanja (glejte poglavji 4.3 in 4.4), hepatitis.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: preobčutljivostne reakcije, makulopapularni izpuščaji.

Občasni: purpura.

Zelo redki: angioedem, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, Steven Johnsonov sindrom.

Neznana pogostnost: možnost poslabšanja obstoječega akutnega diseminiranega eritematoznega lupusa, fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni sečil

Zelo redki: ledvična odpoved.

Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostnost: mišični spazmi, mišična šibkost, mialgija, rabdomioliza.

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: erektilna disfunkcija.

Preiskave

Neznana pogostnost: podaljšanje QT pri elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5), zvišanje vrednosti glukoze in sečne kisline v krvi (glejte poglavje 4.4), zvišanje vrednosti jetrnih encimov

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

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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), ki se kažejo kot slabost, bruhanje, hipotenzija, konvulzije, vrtoglavica, dremavost, zmedenost, poliurija ali oligurija, lahko tudi vse do anurije (zaradi hipovolemije).

Zdravljenje

Začetni ukrep naj bo hitra eliminacija zaužite učinkovine z izpiranjem želodca in/ali vnosom aktivnega oglja. Temu naj sledi vzpostavitev ravnovesja vode in elektrolitov v klinični ustanovi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Indapamid je derivat sulfonamidov, po delovanju pa je soroden tiazidnim diuretikom. Deluje tako, da zavira reabsorpcijo natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu ledvičnih tubulov. Poveča izločanje natrijevih in kloridnih ionov v urinu, manjši meri poveča izločanje kalijevih in magnezijevih ionov. Tako poveča izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

Farmakodinamični učinki

Raziskave faze II in III 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. Raziskave kratkotrajnega, srednje dolgega in dolgotrajnega zdravljenja pri hipertenzivnih bolnikih so pokazale, da indapamid:

- ne vpliva na presnovo lipidov - trigliceridov, holesterola LDL in holesterola HDL;
- ne vpliva na presnovo ogljikovih hidratov, tudi pri sladkornih bolnikih s hipertenzijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Indapamid 1,5 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, na količino absorbiranega zdravila pa ne vpliva. Čas največje serumske koncentracije po enkratnem odmerku nastopi približno 12 ur po zaužitju zdravila. Večkratno jemanje zmanjša nihanje koncentracij v serumu med dvema odmerkoma. Obstajajo individualne razlike med bolniki.

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Porazdelitev

Indapamid je v 79 % vezan na plazemske beljakovine. Razpolovna doba izločanja iz plazme je med 14 in 24 ur (v povprečju 18 ur). Stanje dinamičnega ravnovesja dosežemo po 7 dneh. Po dolgotrajnejšem jemanju ne pride do kopičenja indapamida.

Biotransformacija

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

Posamezniki z visokim tveganjem

Pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije se farmakokinetični parametri zdravila ne spremenijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni. Največji peroralno dani odmerki indapamida različnim živalskim vrstam (40 do 8000-kratni terapevtski odmerki) so povzročili poslabšanje diuretičnih lastnosti indapamida. V študijah akutne toksičnosti indapamida, ki so ga dajali intravensko ali intraperitonealno, sta bila glavna simptoma zastrupitve, bradipneja in periferna vazodilatacija, povezana s farmakološkim delovanjem indapamida. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Do okvare plodnosti ni prišlo niti pri samcih niti pri samicah podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

hipromeloza (E464)
 uprašena celuloza (E460)
 laktoza monohidrat
 brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
 magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
 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

1.3.1	Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/12/00776/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 11. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 11. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 12. 2023