

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TOND 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:

129,5 mg laktoze monohidrat na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

okrogla, bikonveksna, bela do skoraj bela filmsko obložena tableta

Premer tablete je približno 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna hipertenzija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ena tableta na 24 ur, najbolje zjutraj, ki jo mora bolnik pogoltniti celo in je 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 hudi ledvični okvari (očistek kreatinina pod 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano. Tiazidi in njim sorodni diuretiki so povsem učinkoviti le pri normalnem ali minimalno okvarjenem delovanju ledvic.

Starejše osebe (glejte poglavje 4.4):

Pri starejših osebah je treba vrednost kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol. Starejše osebe se z zdravilom TOND SR lahko zdravijo le pri normalnem ali minimalno okvarjenem delovanju ledvic.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4):

Pri hudi okvari jeter je zdravljenje kontraindicirano.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila TOND SR ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- huda ledvična odpoved,
- hepatična encefalopatija ali huda okvara jetrnega delovanja,
- hipokaliemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Pri bolnikih z okvaro jetrnega delovanja lahko tiazidom sorodni diuretiki povzročijo hepatično encefalopatijo, predvsem pri neravnovesju elektrolitov. Če pride do hepatične encefalopatije, je treba uporabo diuretika takoj prekiniti.

Fotosenzitivnost:

Pri tiazidih in njim sorodnih diuretikih so poročali o primerih preobčutljivostnih reakcij na svetlobo (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem pride do preobčutljivostne reakcije na svetlobo, je priporočljivo zdravljenje prekiniti. Če zdravnik presodi, da je ponovna uporaba diuretika nujna, je priporočljivo predele telesa, izpostavljene soncu ali umetni UVA-svetlobi, zaščititi.

Pomožne snovi:

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Posebni previdnostni ukrepi

Ravnovesje vode in elektrolitov:

- Natrij v plazmi:

Izmeriti ga je treba pred zdravljenjem, potem pa v rednih presledkih. Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Padec vrednosti natrija v plazmi je na začetku lahko asimptomatski, zato je nujno redno spremljanje, ki mora biti pogostejše pri starejših osebah in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

- Kalij v plazmi:

Izguba kalija s hipokaliemijo je glavno tveganje tiazidnih in sorodnih diuretikov. Tveganje pojava hipokaliemije (< 3,4 mmol/l) je treba preprečiti pri nekaterih populacijah z velikim tveganjem, tj. starejših osebah, podhranjenih bolnikih in/ali bolnikih, ki sočasno uporabljajo več zdravil, bolnikih s cirozo z edemom in ascitesom, ter bolnikih z boleznijo koronarnih arterij in srčnim popuščanjem. V takih okoliščinah hipokaliemija poveča kardiotsičnost pripravkov digitalisa in tveganje aritmij. Tveganju so izpostavljeni tudi posamezniki z dolgim intervalom QT, ne glede na to, ali je kongenitalnega ali iatrogenega izvora. Hipokaliemija in bradikardija sta dejavnika, ki pogojujeta pojav hudih aritmij, predvsem morebitno smrtne *torsades de pointes*.

V vseh zgoraj opisanih okoliščinah je potrebno pogostejše spremljanje vrednosti kalija v plazmi. Prvo meritev vrednosti kalija v plazmi je treba pridobiti v prvem tednu po začetku zdravljenja. Če se ugotovi hipokaliemija, to zahteva korekcijo.

- **Kalcij v plazmi:**

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urin, kar povzroči blago in prehodno povišanje vrednosti kalcija v plazmi. Znatna hiperkalciemija je lahko posledica prikritega hiperparatiroidizma.

Pred preiskavami delovanja občitnice je treba zdravljenje prekiniti.

Glukoza v krvi:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno spremljanje vrednosti glukoze v krvi, predvsem ob sočasni hipokaliemiji.

Sečna kislina:

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

Ledvično delovanje in diuretiki:

Tiazidni in sorodni diuretiki so popolnoma učinkoviti samo, kadar je ledvično delovanje normalno ali le minimalno okvarjeno (raven kreatinina v plazmi pod 25 mg/l, tj. 220 µmol/l, pri odraslih). Pri starejših je treba vrednost kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol. Diuretik lahko na začetku zdravljenja zaradi izgube vode in natrija povzroči hipovolemijo, ki zmanjšuje glomerulno filtracijo. To lahko poviša raven sečnine v krvi in kreatinina v plazmi. To prehodno, funkcionalno ledvično popuščanje ne vpliva na posameznike z normalnim ledvičnim delovanjem, lahko pa poslabša obstoječo ledvično insuficienco.

Športniki:

Športnike opozorite, da to zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino, ki lahko pri protidopinških preiskavah povzroči pozitiven rezultat.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki niso priporočljive:

Litij:

Povečana koncentracija litija v plazmi z znaki prevelikega odmerjanja, kot pri prehrani brez soli (zmanjšano izločanje litija v urin). Če je uporaba diuretikov nujna, je treba skrbno spremljati koncentracijo litija v plazmi in prilagoditi odmere.

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost:

Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes:

- antiaritmiki razreda Ia (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki razreda III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- nekateri antipsihotiki: fenotiazini (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol),
- druga zdravila: bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, vinkamin i.v..

Povečano tveganje za ventrikularne aritmije, predvsem *torsades de pointes* (hipokaliemija je dejavnik tveganja).

Pred uvedbo teh kombinacij je potrebno izmeriti raven kalija in odpraviti morebitno hipokaliemijo. Potrebno je klinično spremljanje, meritve elektrolitov v plazmi in EKG. *Predpisujte učinkovine, ki nimajo pomanjkljivosti, da povzročajo torsades de pointes pri bolnikih s hipokaliemijo.*

Nesteroidna protivnetna zdravila (sistemska pot uporabe), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, veliki odmerki salicilne kisline (≥ 3 g/dan):

Morebitno zmanjšanje antihipertenzivnega učinka indapamida.

Tveganje za akutno ledvično odpoved pri dehidriranih bolnikih (zmanjšanja glomerulna filtracija). Hidrirajte bolnika; spremljajte ledvično delovanje na začetku zdravljenja.

Zaviralci encima angiotenzin-konvertaze (ACE):

Kadar zdravljenje z zaviralci ACE uvedemo ob obstoječemu pomanjkanju natrija, obstaja tveganje za nenadno hipotenzijo in/ali akutno ledvično odpoved (predvsem pri bolnikih s stenozo ledvične arterije).

Pri hipertenziji: če je predhodno zdravljenje z diuretikom povzročilo pomanjkanje natrija, je treba:

- prekiniti uporabo diuretika za 3 dni, preden uvedete zdravljenje z zaviralcem ACE, in po potrebi ponovno uvedite diuretik, ki povzroča hipokaliemijo;

- ali uporabiti majhne začetne odmerke zaviralca ACE in jih postopoma večati.

Pri kongestivnem srčnem popuščanju: začnite z zelo majhnim odmerkom zaviralca ACE, najbolje po zmanjšanju odmerka sočasnega diuretika, ki povzroča hipokaliemijo.

V vseh primerih: spremljajte ledvično delovanje (vrednost kreatinina v plazmi) v prvih tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.

Druge učinkovine, ki povzročajo hipokaliemijo: amfotericin B (i.v.), gluco- in mineralokortikoidi (sistemska pot uporabe), tetrakozaktid, kontaktna (stimulantna) odvajala:

Povečano tveganje za hipokaliemijo (aditivni učinek).

Potrebno je spremljanje vrednosti kalija v plazmi in po potrebi korigiranje. Delno upoštevajte ob sočasnem zdravljenju z digitalisom. Uporabite ne-kontaktna (nestimulantna) odvajala.

Baklofen:

Povečan antihipertenzivni učinek.

Hidrirajte bolnika; na začetku zdravljenja pa spremljajte ledvično delovanje.

Pripravki digitalisa:

Hipokaliemija, ki poveča dovzetnost za toksične učinke digitalisa.

Potrebno je spremljanje vrednosti kalija v plazmi in EKG ter po potrebi prilagoditev zdravljenja.

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati:

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

Čeprav so racionalne kombinacije koristne pri nekaterih bolnikih, se lahko kljub temu pojavi hipokaliemija (predvsem pri bolnikih z ledvično okvaro ali sladkorno boleznijo) ali hiperkaliemija.

Potrebno je spremljanje vrednosti kalija v plazmi in EKG ter po potrebi prilagoditev zdravljenja.

Metformin:

Povečano tveganje za laktacidozo, ki jo povzroča metformin, zaradi morebitne funkcionalne ledvične odpovedi, povezane z diuretiki, predvsem z diuretiki Henlejeve zanke. Ne uporabljajte metformina, če je vrednost kreatinina v plazmi večja od 15 mg/l (135 μ mol/l) pri moških in 12 mg/l (110 μ mol/l) pri ženskah.

Jodirana kontrastna sredstva:

Pri dehidraciji, ki jo povzročajo diuretiki, je povečano tveganje za akutno ledvično odpoved, predvsem pri uporabi velikih odmerkov jodiranega kontrastnega sredstva.

Potrebna je rehidracija pred uporabo jodirane spojine.

Imipraminu sorodni antidepresivi, nevroleptiki:

Povečanje antihipertenzivnega učinka in povečano tveganje za ortostatsko hipotenzijo (aditivni učinek).

Kalcij (soli):

Tveganje za hiperkalcemijo, ki je posledica zmanjšane izločanja kalcija z urinom.

Ciklosporin, takrolimus:

Tveganje za povečanje vrednosti kreatinina v plazmi brez kakršnih koli sprememb vrednosti ciklosporina v krvnem obtoku, tudi če raven vode/natrija ni znižana.

Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sistemska pot uporabe):

Zmanjšan antihipertenzivni učinek (zastajanje vode/natrija zaradi kortikosteroidov).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Splošno pravilo je, da se je treba uporabi diuretikov pri nosečnicah izogibati in se ne smejo nikoli uporabljati za zdravljenje fiziološkega edema v nosečnosti. Diuretiki lahko povzročijo fetoplacentalno ishemijo, s tveganjem za moteno rast ploda.

Dojenje

Dojenje ni priporočljivo. Indapamid se izloča v materino mleko.

Plodnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo vpliva na plodnost podganjih samic in samcev (glejte poglavje 5.3). Učinkov na plodnost pri človeku ni pričakovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Indapamid ne vpliva na budnost, vendar se lahko v posameznih primerih pojavijo različne reakcije, povezane z znižanjem krvnega tlaka, predvsem na začetku zdravljenja ali ob dodajanju drugega antihipertenziva. Posledično je lahko sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji poslabšana.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov, povezanih s kliničnimi ali laboratorijskimi parametri, je odvisnih od odmerka.

Tiazidom sorodni diuretiki, vključno z indapamidom, lahko povzročijo naslednje neželene učinke, ki so razvrščeni po naslednjih stopnjah pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),

zelo redki ($< 1/10.000$),

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija
Presnovne in prehranske motnje	Med kliničnimi preskušnji so hipokaliemijo (raven kalija v plazmi < 3,4 mmol/l) po od 4 do 6 tednih zdravljenja opazili pri 10 % bolnikov, pod vrednostjo 3,2 mmol/l pa pri 4 % bolnikov. Po 12 tednih zdravljenja je bil povprečen padec vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.	
	zelo redki	hiperkalcemija
	neznana	Izguba kalija s hipokaliemijo, ki je zlasti resna pri nekaterih populacijah z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4). Hiponatriemija s hipovolemijo, ki povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko povzroči sekundarno kompenzacijsko metabolično alkalozo: incidenca in stopnja tega učinka sta zelo majhna.
Bolezni živčevja	redki	vrtočlavica, utrujenost, glavobol, parestezija
	neznana	sinkopa
Srčne bolezni	zelo redki	aritmija, hipotenzija
	neznana	<i>torsade de pointes</i> (morebitno smrtna) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Bolezni prebavil	občasni	bruhanje
	redki	navzea, zaprtost, suha usta
	zelo redki	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	nenormalno jetrno delovanje
	neznana	morebiten pojav hepatične encefalopatije v primeru jetrne insuficience (glejte poglavji 4.3 in 4.4), hepatitis
Bolezni kože in podkožja	Preobčutljivostne reakcije, večinoma dermatološke, pri preizkušancih s predispozicijo za alergijske in astmatske reakcije:	
	pogosti	makulopapulozni izpuščaj
	občasni	purpura
	zelo redki	angionevrotični edem in/ali urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom
	neznana	morebitno poslabšanje obstoječega akutnega diseminiranega eritematoznega lupusa Poročali so o primerih preobčutljivostnih reakcij na svetlobo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni sečil	zelo redki	ledvična odpoved
Preiskave	neznana	podaljšan interval QT na elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5), povišana raven glukoze v krvi in povišana raven sečne kisline v krvi med zdravljenjem: ustreznost teh diuretikov je treba skrbno pretehtati pri bolnikih s protinom ali sladkorno boleznijo; povišana raven jetrnih encimov

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

Ugotovili so, da indapamid ni toksičen pri odmerkih do 40 mg, tj. 27-kratnik terapevtskega odmerka.

Znaki akutne zastrupitve so predvsem motnje ravnovesja vode/elektrolitov (hiponatriemija, hipokaliemija). Klinično obstaja možnost navzee, bruhanja, hipotenzije, krčev, vrtoglavice, dremavosti, zmedenosti, poliurije ali oligurije, lahko pride tudi do anurije (zaradi hipovolemije). Začetni ukrepi vključujejo hitro izločanje zaužite(ih) snovi z izpiranjem želodca in/ali dajanjem 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 tiazidnim diuretikom, ki deluje z zaviranjem ponovne absorpcije natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Poveča izločanje natrija in kloridov z urinom ter v manjši meri izločanje kalija in magnezija, kar poveča izločanje urina in ima antihipertenzivni učinek.

Študije II. in III. faze z monoterapijo so pokazale antihipertenzivni učinek, ki je trajal 24 ur. Bil je prisoten pri odmerkih, kjer je bil diuretični učinek blag.

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

Indapamid zmanjša hipertrofijo levega prekata.

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

Pri bolnikih s hipertenzijo, ki so indapamid uporabljali kratko-, srednje- in dolgotrajno, so prav tako pokazali, da indapamid:

- ne ovira presnove lipidov: trigliceridov, holesterola LDL in holesterola HDL;
- ne ovira presnove ogljikovih hidratov, vključno s hipertenzivnimi bolniki s sladkorno boleznijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Indapamid 1,5 mg je na voljo v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, zasnovanih na sistemu matriksa, pri katerem je zdravilna učinkovina razpršena v podporni snovi, kar omogoča podaljšano sproščanje indapamida.

Absorpcija

Sproščena frakcija indapamida se hitro in popolnoma absorbira v prebavilih.

Hrana rahlo poveča hitrost absorpcije, vendar ne vpliva na količino absorbiranega zdravila.

Najvišja raven v serumu po enkratnem odmerku se doseže v približno 12 urah po zaužitju, večkratna uporaba pa zmanjša nihanje vrednosti v serumu med 2 odmerkoma. Obstaja variabilnost med posamezniki.

Porazdelitev

Vezava indapamida na beljakovine v plazmi je 79-odstotna.

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

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 7 dneh.

Večkratno odmerjanje ne povzroča kopičenja.

Izločanje

V obliki neaktivnih presnovkov se izloča predvsem z urinom (70 % odmerka) in blatom (22 %).

Posamezniki z velikim tveganjem

Pri bolnikih z ledvično okvaro so farmakokinetični parametri nespremenjeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Največji odmerki, ki so jih peroralno dajali različnim živalskim vrstam (od 40- do 8.000-kratni terapevtski odmerek), so pokazali poslabšanje diuretičnih lastnosti indapamida. Glavni simptomi zastrupitve med študijami akutne toksičnosti z indapamidom, ki so ga dajali intravensko ali intraperitonealno, so bili povezani s farmakološkim delovanjem indapamida, tj. bradipnejo in periferno vazodilatacijo.

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

Plodnost podganjih samcev in samic ni bila okvarjena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

hidroksietilceluloza (220–410 mPa.s)

hidroksietilceluloza (10.900-20.300 mPa.s)

koloidni brezvodni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Filmska obloga:
hidroksipropilceluloza
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v pretisnem omotu iz trde prozorne folije iz PVC/PVDC/aluminija ali trde neprozorne folije iz aluminija/poliamida/PVC/aluminija. En pretisni omot vsebuje 10 tablet. Litografirana škatla vsebuje 3 pretisne omote (30 tablet) ali 9 pretisnih omotov (90 tablet) ali 10 pretisnih omotov (100 tablet) in navodilo za uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/16/02132/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. 04. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 05. 2018