

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TERTENSIF SR 1,5 mg filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom: 124,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta s podaljšanim sproščanjem

Bela, okrogla, filmsko obložena tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tertensif SR 1,5 mg 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 pogoltniti celo z vodo in je ne sme žvečiti. Pri večjih odmerkih se antihipertenzivno delovanje indapamida ne poveča, poveča pa se saluretični učinek.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Pri hudi ledvični odpovedi (očistek kreatinina pod 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano. Tiazidni in njim sorodni diuretiki so povsem učinkoviti le pri normalnem ali minimalno okvarjenem delovanju ledvic.

Jetrna okvara (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je zdravljenje kontraindicirano.

Starejši (glejte poglavje 4.4)

Pri starostnikih je pri določanju kreatinina v serumu potrebno upoštevati starost, telesno maso in spol. Starostnike lahko zdravimo z zdravilom Tertensif SR 1,5 mg le pri normalnem ali minimalno okvarjenem delovanju ledvic.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tertensif SR 1,5 mg pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. 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,
- huda ledvična odpoved,
- jetrna encefalopatija ali huda okvara delovanja jeter,
- hipokaliemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, lahko tiazidni in tiazidom sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v hepatično komo. V takšnem primeru mora bolnik takoj prenehati z jemanjem diuretika.

Fotosenzitivnost

Pri tiazidnih in njim sorodnih diuretikih so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzitivna reakcija, je priporočljivo prenehati z zdravljenjem. Če je ponovna uvedba diuretika nujna, je priporočljivo izpostavljen dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi UVA žarki.

Pomožne snovi

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 morate izmeriti pred začetkom zdravljenja in tudi kasneje v rednih presledkih. Znižanje 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 je lahko vzrok za 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 rabdomiolize, predvsem v okviru hude hipokaliemije. Tveganje za pojav hipokaliemije (< 3,4 mmol/l) morate preprečiti pri določenih rizičnih skupinah, kot so starostniki, podhranjeni in/ali tisti, ki jemljejo več zdravil hkrati, bolniki s cirozo z edemi in ascitesom ter bolniki s koronarno arterijsko boleznijo in bolniki s srčnim popuščanjem. Pri njih hipokaliemija poveča kardiotsičnost 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 v plazmi morate opraviti v prvem tednu po začetku zdravljenja.

Če opazite hipokaliemijo, jo morate odpraviti.

- **Kalcij v plazmi**
Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno povišanje vrednosti kalcija v plazmi. Očitna hiperkalcemija lahko nastane zaradi še neodkrita hiperparatiroidizma.
Zdravljenje morate prekiniti pred pregledom delovanja obščitničnih žlez.
- **Glukoza v krvi**
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da merite glukozo v krvi, zlasti če je prisotna hipokaliemija.
- **Sečna kislina**
Pri bolnikih s hiperurikemijo se lahko poveča nagnjenost k napadom protina.
- **Delovanje ledvic in diuretiki**
Tiazidni in sorodni diuretiki so popolnoma učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali samo minimalno okvarjeno delovanje ledvic (vrednost kreatinina v plazmi pod 25 mg/l, se pravi 220 µmol/l pri odraslih). Pri starostnikih morate navedene vrednosti 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. Posledica so lahko povišane 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 opozorite, da zdravilo vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven rezultat testov za doping.
- **Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem:**
Sulfonamidi ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo nenadno 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

Nepriporočljive kombinacije

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 odmere.

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

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

- antiaritmične učinkovine skupine IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid);
- antiaritmične učinkovine skupine III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilij);
- nekatere antipsihotike:
fenotiazine (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin);
benzamide (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid);
butirofenone (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).

Pred uvedbo tovrstnih kombinacij morate izmeriti vrednost kalija in odpraviti morebitno hipokaliemijo. Klinično spremljanje, meritve elektrolitov v plazmi in elektrokardiogram.

Predpisujte zdravila, ki nimajo te pomanjkljivosti, da povzročajo torsades de pointes pri bolnikih s hipokaliemijo.

Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (sistemska), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2, acetilsalicilna kislina v velikih odmerkih (≥ 3 g na dan)

Možnost zmanjšanja antihipertenzivnega učinka indapamida.

Tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi pri dehidriranih bolnikih (zmanjšana glomerulna filtracija). Bolnika hidrirajte, na začetku zdravljenja spremljajte delovanje ledvic.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze

Tveganje za pojav nenadne hipotenzije in/ali akutne ledvične odpovedi ob uvedbi zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze 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 angiotenzinske konvertaze in, če je potrebno, ponovno uvesti diuretik, ki ne varčuje s kalijem;
- ali predpisati zaviralec angiotenzinske konvertaze v majhnih začetnih odmerkih, ki jih povečujete postopoma.

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem začnite z zelo majhnim odmerkom zaviralca angiotenzinske konvertaze, če je možno po zmanjšanju odmerka sočasno danega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.

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

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

Povečano tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka).

Spremljajte vrednost 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.

Pripravki digitalisa

Hipokaliemija, ki poveča nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa.

Spremljajte vrednost kalija v plazmi in elektrokardiogram 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 varčujejo s kalijem (amilorid, spironolakton, triamteren)

Smiselne kombinacije so koristne za nekatere bolnike, vendar lahko vseeno prihaja do hipokaliemije ali hiperkaliemije (zlasti pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali sladkorno boleznijo). Spremljajte vrednost kalija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

Metformin

Povečano tveganje za nastanek laktacidoze zaradi metformina, ki jo sproži morebitna funkcijska ledvična odpoved povezana z jemanjem diuretikov, zlasti diuretikov Henlejeve zanke. Ko vrednost kreatinina v plazmi preseže 15 mg/l (135 µmol/l) pri moških in 12 mg/l (110 µmol/l) pri ženskah, ne uporabljajte metformina.

Jodirana rentgenska kontrastna sredstva

Pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov je tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi povečano, zlasti ob uporabi velikih odmerkov jodiranih rentgenskih kontrastnih sredstev.

Rehidracija pred dajanjem jodiranih spojin.

Imipraminu sorodni antidepresivi, nevroleptiki

Povečanje antihipertenzivnega učinka in povečanje tveganja za ortostatsko hipotenzijo (seštevanje učinka).

Kalcij (kalcijeve soli)

Tveganje za pojav hiperkalcemije zaradi zmanjšane izločanja kalcija z urinom.

Ciklosporin, takrolimus

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

Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sistemski)

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma jih je malo (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem tromesečju 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 bolje izogibati.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavita preobčutljivost na sulfonamidna zdravila in hipokaliemija. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka se ne da 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 človeku 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 dodajanju drugega antihipertenziva. 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 preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam, ter makulopapularni izpuščaji. V kliničnih preskušanjih so opazili hipokaliemijo (vrednost kalija v plazmi < 3,4 mmol/l pri 10 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov) po 4- do 6-tedenskem zdravljenju. Po 12-tedenskem zdravljenju je bil povprečni padec vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.

Večina neželenih reakcij v povezavi s kliničnimi ali z laboratorijskimi parametri je odvisna od odmerka.

Seznam neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki, ki so jih opazili med zdravljenjem z indapamidom, so razvrščeni po naslednji 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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Razred organskega sistema po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza	zelo redki
	aplasična anemija	zelo redki
	hemolitična anemija	zelo redki
	levkopenija	zelo redki
	trombocitopenija	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hiperkalcemija	zelo redki
	Izguba kalija s hipokaliemijo, ki je še posebej resna pri določenih rizičnih skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.4).	neznana pogostnost
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	vrtočlavičica	redki
	utrujenost	redki
	glavobol	redki
	parestezija	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
	<i>torsade de pointes</i> (lahko smrtni) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	neznana pogostnost
Žilne bolezni	hipotenzija	zelo redki

Razred organskega sistema po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni prebavil	bruhanje	občasni
	navzea	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 jetrno insuficienco (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
	Stevens Johnsonov sindrom	zelo redki
	možno poslabšanje obstoječega akutnega diseminiranega eritematoznega lupusa	neznana pogostnost
	fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost
Bolezni sečil	ledvična odpoved	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	neznana pogostnost
	mišična šibkost	neznana pogostnost
	mialgija	neznana pogostnost
	rabdomioliza	neznana pogostnost
Preiskave	podaljšanje QT pri elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5).	neznana 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

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 Javno agencijo 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

Ugotovili so, da indapamid ni toksičen v odmerkih do 40 mg, kar je 27-kratni terapevtski odmerek. Znaki akutne zastrupitve so predvsem motnje ravnovesja vode in elektrolitov (hiponatriemija, hipokaliemija). Klinično so to lahko navzea, bruhanje, hipotenzija, krči, vrtoglavica, dremavost, zmedenost, poliurija ali oligurija, vse do anurije (zaradi hipovolemije).

Ukrepi

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: sulfonamidi, enokomponentna zdravila

Oznaka ATC: C03BA11

Mehanizem delovanja

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolovim obročem, ki je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Deluje z zaviranjem reabsorpcije natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Poveča izločanje natrija in kloridov z urinom, v manjši meri pa tudi izločanje kalija ter magnezija. Tako poveča izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

Farmakodinamični učinki

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.

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, odmerka ne smete povečevati.

Raziskave so pokazale tudi, da pri bolnikih s hipertenzijo indapamid kratkoročno, srednjeročno in dolgoročno:

- ne moti presnove lipidov: trigliceridov, holesterola v lipoproteinih majhne gostote in holesterola v lipoproteinih velike gostote;
- ne moti presnove ogljikovih hidratov, niti pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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 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.

Rizične skupine bolnikov

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, se pravi bradipneja in periferna vazodilatacija.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale embriotoksičnosti in teratogenosti. Plodnost ni bila okvarjena niti pri podganjih samcih niti pri podganjih samicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tabletno jedro

brezvodni koloidni silicijev dioksid

hipromeloza

laktoza monohidrat

magnezijev stearat

povidon

Filmska obloga

glicerol

hipromeloza

makrogol 6000

magnezijev stearat

titanov dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tablet v pretisnih oмотih (polivinil klorid/aluminij).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/99/01518/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29.11.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 27.2.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 4. 2021