

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Indapamid Teva 1,5 mg filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Vsebuje tudi laktozo monohidrat (144,2 mg). Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta s podaljšanim sproščanjem

Bela do umazano bela, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna hipertenzija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Ena tableta na 24 ur, najbolje zjutraj. Pri večjih odmerkih antihipertenzivno delovanje indapamida ni povečano, vendar se poveča saluretični učinek.

Način jemanja:

Tableto je potrebno pogoltniti celo, z zadostno količino tekočine (npr. kozarcem vode).
Tablete se ne sme zdrobiti ali žvečiti.

Ledvično odpovedovanje (glejte poglavji 4.3 in 4.4):

Pri hudem ledvičnem odpovedovanju (kreatininski očistek nižji od 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

Tiazidni in sorodni diuretiki so popolnoma učinkoviti le pri normalnem ali minimalno okvarjenem delovanju ledvic.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.4):

Pri starejših bolnikih je potrebno ravni kreatinina v serumu prilagoditi glede na starost, telesno težo in spol. Starejše bolnike lahko zdravimo z zdravilom Indapamid Teva le pri normalnem ali minimalno okvarjenem delovanju ledvic.

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

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter je zdravljenje kontraindicirano.

Otroci in mladostniki:

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

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za indapamid ter druge sulfonamide ali katerokoli pomožno snov
- hudo okvarjeno delovanje ledvic
- hepatična encefalopatija ali hudo okvarjeno delovanje jeter
- hipokaliemija

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter lahko tiazidnim sorodni diuretiki povzročijo hepatično encefalopatijo, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov. 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 ponovno zdravljenje z indapamidom nujno, je priporočljivo izpostavljene dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi UVA žarki.

Dodatna opozorila glede pomožnih snovi v zdravilu:

To zdravilo vsebuje tudi laktozo. 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:

Vrednosti natrija moramo izmeriti pred začetkom zdravljenja in jih nato v rednih presledkih ponavljati. Kakršnokoli zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, ki ima lahko včasih hude posledice. Zmanjšanje vrednosti natrija v plazmi je lahko sprva asimptomatično, zato je redno spremljanje bolnika nujno in mora biti še bolj pogosto pri starejših bolnikih in pri bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Kalij v plazmi:

Pri jemanju tiazidnih in sorodnih diuretikov je tveganje za pojav znižanih vrednosti kalija s hipokaliemijo zelo veliko. Tveganje za pojav hipokaliemije ($< 3,4$ mmol/l) je potrebno preprečiti pri določenih rizičnih skupinah, kot so starejši ter podhranjeni bolniki in/ali bolniki, ki jemljejo več različnih zdravil, bolniki s cirozo z edemi in ascitesom, bolniki s koronarno arterijsko boleznijo in bolniki s srčnim popuščanjem. Pri tovrstnih bolnikih hipokaliemija poveča kardiotsičnost digitalisovih pripravkov in tveganje za pojav aritmij.

Bolniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je bolezen prirojena ali iatrogena. Hipokaliemija in bradikardija sta dejavnika, ki spodbujata pojav hudih aritmij, zlasti *torsades de pointes*, ki lahko povzroči smrt.

Pri vseh zgoraj naštetih bolnikih je potrebno vrednosti kalija meriti pogosteje. Prve meritve vrednosti kalija v plazmi je potrebno opraviti v prvem tednu zdravljenja.

Zaznani pojav hipokaliemije je potrebno odpraviti.

Kalcij v plazmi:

Tiazidni in njim sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno povečanje vrednosti kalcija v plazmi. Izrazita hiperkalcemija je lahko posledica neodkrita hiperparatiroidizma. Zdravljenje je potrebno pred pregledom funkcije obščitnice prekiniti.

- Glukoza v krvi:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da merimo vrednost sladkorja v krvi, zlasti kadar je prisotna hipokaliemija.

- Sečna kislina:

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

- Delovanje ledvic in diuretiki:

Tiazidni in njim sorodni diuretiki so popolnoma učinkoviti le, če imajo bolniki normalno ali samo rahlo okvarjeno delovanje ledvic (vrednosti kreatinina v plazmi pod 25 mg/l, t.j. 220 μ mol/l pri odraslih). Pri starejših bolnikih je potrebno te vrednosti kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno težo in spol.

Diuretik na začetku zdravljenja povzroči izgubo vode in natrija, posledica katere je hipovolemija, ki privede do zmanjšanja glomerulne filtracije. To lahko povzroči povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi. Takšno prehodno zmanjšanje ledvične funkcije nima posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, lahko pa poslabša že obstoječe ledvično popuščanje.

- Športniki:

Športnikom velja opozorilo, da zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven rezultat dopinških testov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki jih odsvetujemo

Litij:

Povečanje ravni litija v plazmi z znaki prevelikega odmerjanja, kot pri dieti brez soli (zmanjšanje izločanja litija z urinom). Če je zdravljenje z diuretiki vseeno potrebno, je potrebno pozorno spremljati vrednosti litija v plazmi ter prilagoditi odmerek.

Diuretiki:

Sočasno dajanje indapamida z diuretiki, ki lahko povzročijo hipokaliemijo (bumetanid, furosemid, piretanid, tiazidi in ksipamid) ni priporočljivo.

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

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)
- butirofeni (droperidol, haloperidol);
- druga zdravila: bepridil, cisaprid, difemanil, intravenski eritromicin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, intravenski vinkamin.

Povečano tveganje za pojav prekatnih aritmij, zlasti *torsades de pointes* (hipokaliemija je dejavnik tveganja). Pred uvedbo tovrstne kombinacije je potrebno preverjati morebitno prisotnost hipokaliemije ter jo odpraviti. Klinično spremljanje, meritve elektrolitov v plazmi in elektrokardiogram. *Predpisujte zdravila, ki nimajo te pomanjkljivosti, da povzročajo torsades de pointes pri bolnikih s hipokaliemijo.*

Nesteroidni antirevmatiki (sistemski), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2, salicilna kislina v velikih odmerkih (≥ 3 g/dan):

Možnost zmanjšanja antihipertenzivnega učinka indapamida. Tveganje za pojav akutnega odpovedovanja ledvic pri dehidriranih bolnikih (zmanjšana glomerulna filtracija). Bolnika hidrirajte; na začetku zdravljenja spremljajte delovanje ledvic.

Zaviralci encima angiotenzinske konvertaze:

Tveganje za pojav nenadne hipotenzije in/ali akutnega odpovedovanja ledvic ob uvedbi zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze pri bolnikih z obstoječim pomanjkanjem natrija (zlasti pri bolnikih s stenozo ledvične arterije).

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

- bodisi prekiniti zdravljenje z diuretikom 3 dni pred začetkom zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze in ponovno uvesti hipokalemičen diuretik, če je potrebno;
- ali predpisati zaviralec angiotenzinske konvertaze v majhnih začetnih odmerkih, in jih postopoma povečevati.

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebno začeti z zelo majhnim odmerkom zaviralca angiotenzinske konvertaze, lahko po zmanjšanju odmerka sočasno danega hipokalemičnega diuretika.

Pri vseh bolnikih je potrebno 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 (sistemski), tetrakosaktid, stimulantna odvajala:

Povečanje tveganja hipokaliemije (seštevalni učinek). Vrednosti kalija v plazmi je potrebno spremljati in jih korigirati, kadar je to potrebno. Posebej je potrebno biti pozoren pri bolnikih, ki sočasno jemljejo digitalis. Uporabljati je potrebno nestimulantna odvajala.

Baklofen:

Povečanje antihipertenzivnega učinka. Bolniku je potrebno dajati veliko tekočine in na začetku zdravljenja spremljati delovanje ledvic.

Digitalisovi pripravki:

Hipokaliemija, ki poveča nagnjenost h toksičnim učinkom digitalisa.

Spremljajte vrednost kalija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

Kombinacije, ki jih je potrebno upoštevati:

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

Smiselne kombinacije so koristne za nekatere bolnike, vendar se lahko vseeno pojavi hipokaliemija ali hiperkaliemija (zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo). Spremljati je potrebno vrednost kalija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

Metformin:

Povečano tveganje za nastanek laktacidoze zaradi metformina, ki jo sproži morebitno funkcijsko odpovedovanje ledvic, povezano 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 akutnega odpovedovanja ledvic povečano, zlasti ob uporabi velikih odmerkov jodiranih rentgenskih kontrastnih sredstev. Potrebna je rehidracija pred dajanjem jodiranih spojin.

Imipraminu sorodni antidepresivi, nevroleptiki:

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

Kalcij (soli):

Tveganje za pojav hiperkalcemije zaradi zmanjšanega izločanja kalcija z urinom.

Ciklosporin, takrolimus:

Tveganje za povečanje vrednosti kreatinina v plazmi brez kakršnekoli spremembe vrednosti ciklosporina v krvnem obtoku, tudi pri normalnem ravnonesju vode in natrija v telesu.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemska uporaba):

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

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Splošno pravilo je, da se je pri nosečnicah potrebno izogibati uporabi diuretikov in se jih nikoli ne sme predpisati za zdravljenje fizioloških nosečnostnih edemov. Diuretiki lahko povzročijo fetoplacentalno ishemijo, ki predstavlja tveganje za motnje v rasti ploda.

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Indapamid ima le majhen ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Indapamid ne vpliva na budnost, toda v posameznih primerih lahko znižanje krvnega tlaka vpliva na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, še posebej na začetku zdravljenja ali ob dodajanju drugega antihipertenziva.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov na klinične ali laboratorijske parametre je odvisna od odmerka. Tiazidnim sorodni diuretiki, vključno z indapamidom, lahko povzročijo naslednje neželene učinke, razvrščene po navedenih stopnjah pogostnosti:

zelo pogosti ($> 1/10$), pogosti ($> 1/100$, $< 1/10$), občasni ($> 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost ni znana (ni možno oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

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

Bolezni živčevja:

Redki: vrtoglavica, utrujenost, glavobol, parestezija.

Srčne bolezni:

Zelo redki: aritmije, hipotenzija.

Bolezni prebavil:

Občasni: bruhanje.

Redki: slabost, zaprtje, suha usta.

Zelo redki: pankreatitis.

Bolezni ledvic in sečil:

Zelo redki: ledvično odpovedovanje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo redki: motnje delovanja jeter.

Neznana pogostnost: možnost pojava jetrne encefalopatije pri bolnikih s poslabšanim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolezni kože in podkožja:

Preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam.

Pogosti: makulopapularni izpuščaji.

Občasni: purpura.

Zelo redki: angionevrotični edem in/ali urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom.

Neznana pogostnost: možno poslabšanje obstoječega akutnega diseminiranega eritematoznega lupusa. Poročali so tudi o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijske preiskave

V kliničnih preskušanjih so hipokaliemijo (kalij v plazmi $< 3,4$ mmol/l) opazili pri 10 % bolnikov, pri 4 % bolnikov pa je vrednost znašala $< 3,2$ mmol/l po 4- do 6-tedenskem zdravljenju. Po 12-tedenskem zdravljenju je bila srednja vrednost znižanja kalija v plazmi 0,23 mmol/l.

Zelo redki: hiperkalcemija.

Neznana pogostnost:

- izguba kalija s hipokaliemijo, ki je še posebej resna pri določenih rizičnih skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.4);

- hiponatriemija s hipovolemijo, ki povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Povečanje koncentracij sečne kisline v plazmi in sladkorja v krvi med zdravljenjem: primernost uporabe tovrstnih diuretikov je potrebno skrbno pretehtati pri bolnikih s protinom ali sladkorno boleznijo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Indapamid ni toksičen vse do odmerka 40 mg, kar je 27-kratni terapevtski odmerek. Znaki akutne zastrupitve se kažejo predvsem v obliki motenj ravnovesja vode in elektrolitov (hiponatriemija, hipokaliemija).

Simptomi:

Klinično so možni slabost, bruhanje, hipotenzija, krči, vrtoglavica, omotica, zmedenost in poliurija ali oligurija, vse do anurije (zaradi hipovolemije).

Zdravljenje:

Začetni ukrepi zajemajo hitro odstranjevanje zaužitih snovi z izpiranjem želodca in/ali dajanjem aktivnega oglja, čemur sledi obnavljanje ravnovesja tekočine in elektrolitov v specializirani ustanovi do normalizacije.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: DIURETIKI, sulfonamidi, enokomponentna zdravila

Oznaka ATC: C 03 BA 11

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 tudi izločanje kalija ter magnezija in tako 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.

Antihipertenzivni učinek indapamida je povezan z izboljšanjem voljnosti 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 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

Zdravilo Indapamid Teva 1,5 mg je na voljo v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, zasnovanih na sistemu matriksa, v katerem je zdravilna 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 zdravila, 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 2 odmerkoma. Obstajajo razlike med posameznimi bolniki.

Porazdelitev

Vezava indapamida na beljakovine v plazmi je 79%. Razpolovna doba eliminacije iz plazme je od 14 do 24 ur (srednja vrednost 18 ur). Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 7 dneh. Večkratno jemanje zdravila ne vodi do kopičenja.

Presnova

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

Rizične skupine bolnikov

Pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem so farmakokinetični parametri nespremenjeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tableta:

laktoza monohidrat

predgelirani škrob

hipromeloza

koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza

makrogol 600

titanov dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

14, 15, 28, 30, 50, 60, 90, 100 tablet v pretisnem omotu (PVC/aluminij). Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemska

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Škatla s 30 tabletami: 5363-I-925/10

Škatla z 90 tabletami: 5363-I-926/10

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

13.5.2010

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.4.2008