

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

INDAMID SR 1,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1,5 mg indapamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 144,22 mg laktoze hidrata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

INDAMID SR 1,5 mg tableta s produljenim oslobađanjem je bijela do prljavo bijela, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta, promjera oko 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

INDAMID SR 1,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem indicirane su u liječenju esencijalne hipertenzije u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Jednu tabletu uzeti svaka 24 sata, najbolje ujutro. Tabletu treba progutati cijelu s čašom vode. Tableta se ne smije žvakati.

Pri primjeni većih doza ne pojačava se antihipertenzivni učinak indapamida, već se postiže povećano izlučivanje soli.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) liječenje je kontraindicirano.

Tiazidi i njima slični diuretici su potpuno učinkoviti samo kada je bubrežna funkcija normalna ili samo neznatno smanjena.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre liječenje je kontraindicirano.

Starije osobe (vidjeti dio 4.4.)

U starijih osoba pri određivanju razine kreatinina u plazmi treba uzeti u obzir dob, tjelesnu težinu i spol. Bolesnici starije dobi smiju biti liječeni s indapamidom kada im je bubrežna funkcija normalna ili samo neznatno smanjena.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka INDAMID SR u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ne preporučuje se primjena u djece i adolescenata.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge sulfonamide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- hepatalna encefalopatija ili teško oštećenje funkcije jetre
- teško oštećenje funkcije bubrega
- hipokalijemija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Pri poremećaju funkcije jetre, tiazidi i tiazidima slični diuretici mogu uzrokovati hepatalnu encefalopatiju, posebno u slučaju neravnoteže elektrolita. U slučaju razvoja hepatalne encefalopatije, potrebno je odmah prekinuti primjenu diuretika.

Fotoosjetljivost

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti tijekom primjene tiazida i tiazidima sličnih diuretika (vidjeti dio 4.8.). Ukoliko dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja indapamidom, preporučuje se prekinuti primjenu. No, ako je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se izložena područja zaštititi od sunca ili umjetnih izvora UVA zraka.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Posebne mjere opreza pri uporabi

Ravnoteža vode i elektrolita

Natrij u plazmi

Razinu natrija u plazmi potrebno je odrediti prije početka terapije, a zatim u redovnim intervalima. Liječenje diureticima može uzrokovati hiponatrijemiju, ponekad i s vrlo ozbiljnim posljedicama. Hiponatremija s hipovolemijom odgovorne su za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istodoban gubitak iona kalcija može dovesti do kompenzatorne metaboličke alkaloze; incidencija i stupanj ovog učinka je blag. Sniženje razine natrija u plazmi na početku može biti asimptomatsko pa je stoga neophodno njegovo redovito praćenje, a mora se provoditi češće u starijih osoba i u bolesnika s cirozom jetre (vidjeti dijelove 4.8. i 4.9.).

Kalij u plazmi

Manjak kalija uz pojavu hipokalijemije glavni je rizik pri primjeni tiazida i njima sličnih diuretika. Rizik od pojave hipokalijemije (<3,4 mmol/l) potrebno je prevenirati u određenim visokorizičnim skupinama bolesnika, kao što su starije osobe, slabije uhranjeni bolesnici i/ili bolesnici s većim brojem lijekova u terapiji, bolesnici oboljeli od ciroze jetre s edemima i ascitesom, bolesnici s koronarnom bolešću srca ili sa zatajenjem srca. U ovakvim slučajevima, hipokalijemija povećava kardiotoksičnost preparata digitalisa i rizik od pojave aritmija.

Osobe s produljenim QT-intervalom imaju također povećani rizik, neovisno je li uzrok kongenitalni ili jatrogeni. Hipokalijemija, kao i bradikardija, predisponirajući su čimbenici za pojavu teških oblika aritmija, prvenstveno potencijalno smrtonosne pojave *torsades de pointes*.

U svim navedenim slučajevima potrebno je učestalije određivanje razine kalija u plazmi. Prvo određivanje kalija u plazmi potrebno je obaviti tijekom prvog tjedna od početka terapije.

Ukoliko se utvrdi hipokalijemija, potrebno ju je korigirati. Hipokalijemija povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti refraktorna na liječenje ako se ne korigira razina magnezija u serumu.

Razina magnezija u plazmi:

Dokazano je da tiazidi i srodni diuretici, uključujući indapamid, povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može rezultirati hipomagnezijemijom (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Kalcij u plazmi

Tiazidi i njima slični diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom te uzrokovati neznatni i prolazni porast kalcija u plazmi. Znatna hiperkalcijemija može biti posljedica prethodno nedijagnosticiranog hiperparatiroidizma.

U takvim slučajevima potrebno je prekinuti terapiju prije nego što se provede ispitivanje funkcije paratiroidnih žlijezda.

Glukoza u krvi

Praćenje vrijednosti glukoze u krvi bitno je u bolesnika sa šećernom bolešću, a posebice u slučaju pojave hipokalijemije.

Mokraćna kiselina

Moguća je povećana sklonost za pojavu napadaja gihta u bolesnika s hiperuricemijom.

Funkcija bubrega i diuretici

Tiazidi i njima slični diuretici su u cijelosti učinkoviti jedino kada je funkcija bubrega uredna ili samo neznatno smanjena (razina kreatinina u plazmi manja od 25 mg/l, odnosno 220 μ mol/l u odraslih). U starijih se osoba ova vrijednost kreatinina mora prilagoditi ovisno o dobi, tjelesnoj težini i spolu.

Na početku liječenja diuretikom, sekundarna hipovolemija nastala zbog gubitka vode i natrija uzrokuje sniženje glomerularne filtracije. To može rezultirati porastom koncentracije uree i kreatinina u plazmi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema posljedica u osoba s inače urednom bubrežnom funkcijom, ali može pogoršati već postojeću bubrežnu insuficijenciju.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup gubitka oštine vida ili bol oka i tipično se javlja unutar nekoliko sati do tjedana nakon početka liječenja. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnoga gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene lijeka što je prije moguće. Ako očni tlak ostane nekontroliran, mogla bi se pokazati potreba za hitnom terapijom ili kirurškim liječenjem. Rizici čimbenici za razvoj akutnoga glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Sportaši

Sportaše je potrebno upozoriti da ovaj lijek sadržava djelatnu tvar koja može uzrokovati pozitivnu reakciju tijekom doping testiranja.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobne primjene koje se ne preporučuju

Litij

Istodobna primjena litija i indapamida izaziva povećanu razinu litija u plazmi sa znakovima predoziranja, kao što je i u slučaju prehrane bez soli (zbog smanjenog izlučivanja litija urinom). Međutim, ako je primjena diuretika neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu litija u plazmi te prilagoditi dozu.

Istodobne primjene koje zahtijevaju oprez pri uporabi

*Lijekovi koji mogu izazvati **torsades de pointes**:*

- antiaritmici skupine Ia (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmici skupine III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici: fenotiazini (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol)
- ostali: bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin iv., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, vinkamin iv.

Povećan je rizik od nastanka ventrikularne aritmije, posebice *torsades de pointes* (hipokalijemija je pritom čimbenik rizika).

Prije uvođenja ovih kombinacija potrebno je pratiti razinu kalija te ju korigirati u slučaju potrebe. Preporučuje se praćenje kliničke slike, elektrolita u plazmi i EKG-a.

Potrebno je primjenjivati lijekove koji pri pojavi hipokalijemije ne izazivaju *torsades de pointes*.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (sustavna primjena), uključujući ciklooksigenaza-2 (COX-2) selektivne inhibitore i visoke doze salicilata (≥ 3 g/dan)

Pri istodobnoj primjeni navedeni lijekovi mogu smanjiti antihipertenzivni učinak indapamida. Zbog rizika od akutne bubrežne insuficijencije u dehidriranih bolesnika (smanjena glomerularna filtracija), potrebna je hidracija bolesnika te praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja.

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitori)

Pri liječenju ACE-inhibitorima rizik od iznenadne hipotenzije i/ili akutnog bubrežnog zatajenja potaknut je već postojećim pomanjkanjem natrija (posebice u bolesnika sa stenozom bubrežne arterije).

Prilikom liječenja esencijalne hipertenzije, prethodna terapija diuretikom može uzrokovati manjak natrija pa je neophodno:

- prekinuti uzimanje diuretika 3 dana prije početka uvođenja ACE-inhibitora i po potrebi ponovno započeti liječenje diuretikom koji ne šteti kalij
- ili
- dati manju početnu dozu ACE-inhibitora te je postupno povećavati.

Liječenje kongestivnog zatajenja srca potrebno je započeti s vrlo malom dozom ACE-inhibitora i to po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalij.

U svim je navedenim slučajevima potrebno nadzirati funkciju bubrega (koncentraciju kreatinina u plazmi) tijekom prvih tjedana liječenja ACE-inhibitorima.

Ostali lijekovi koji uzrokuju hipokalijemiju, npr. amfotericin B (i.v.), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sustavna primjena), tetrakosaktid i stimulirajući laksativi

Mogu povećati rizik od hipokalijemije (aditivni učinak). Potrebno je pratiti razinu kalija u plazmi te je po potrebi korigirati. Ovo je posebno važno u slučaju istodobne terapije srčanim glikozidima (digitalisom). Potrebno je primijeniti nestimulirajuće laksative.

Baklofen

Može povećati antihipertenzivni učinak indapamida. Na početku terapije potrebna je hidracija bolesnika uz praćenje funkcije bubrega.

Pripravci digitalisa

Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za toksične učinke digitalisa. Preporučuje se praćenje razine kalija i magnezija u krvnoj plazmi, EKG-a te, po potrebi, prilagodba liječenja.

Istodobne primjene čiju opravdanost treba razmotriti

Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren)

Dok se racionalna primjena kombinacije diuretika pokazala korisnom u nekih bolesnika, moguća je ipak pojava hipokalijemije ili hiperkalijemije (posebice u bolesnika s bubrežnim zatajenjem ili šećernom bolešću). Potrebno je pratiti razinu kalija u plazmi i EKG te revidirati terapiju ako je neophodno.

Metformin

Pri liječenju metforminom povećan je rizik za nastanak laktacidoze zbog moguće pojave funkcionalnog zatajenja bubrega povezanog s primjenom diuretika, a posebice s diureticima Henleove petlje. Ne smije se primjenjivati metformin pri koncentracijama kreatinina u plazmi iznad 15 mg/l (135 μ mol/l) u muškaraca i 12 mg/l (110 μ mol/l) u žena.

Jodirana kontrastna sredstva

U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, povećan je rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno kod primjene velikih doza jodiranih kontrastnih sredstava.

Prije primjene jodiranog kontrasta potrebna je rehidracija bolesnika.

Antidepresivi slični imipraminu (triciklici), neuroleptici

Istodobnom primjenom povećava se antihipertenzivni učinak indapamida, kao i rizik od ortostatske hipotenzije (aditivni učinak).

Kalcij (soli)

Povećan je rizik od hiperkalcijemije kao rezultat smanjenog izlučivanja kalcija urinom.

Ciklosporin, takrolimus

Rizik od porasta kreatinina u plazmi bez promjene u razini ciklosporina u krvi, čak i bez postojanja manjka vode/natrija.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sustavna primjena)

Smanjeni antihipertenzivni učinak indapamida (zbog zadržavanja vode/natrija kao posljedice učinka kortikosteroida).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni indapamida u trudnoći ograničeni (manje od 300 trudnoća). Produljena izloženost tiazidu tijekom trećeg tromjesečja trudnoće može smanjiti volumen plazme kod majke, kao i uteroplacentarni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentarnu ishemiju i zaostajanje u rastu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3.).

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu indapamida tijekom trudnoće.

Dojenje

Nedostaju podaci o izlučivanju indapamida ili njegovih metabolita u majčino mlijeko. Moguća je i pojava preosjetljivosti na derivate sulfonamida te hipokalijemija.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad i dojenčad.

Indapamid je srodan tiazidskim diureticima koji uzrokuju smanjenje pa čak i prestanak izlučivanja mlijeka.

Indapamid se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti su pokazala da nema učinka na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3.).

Ne očekuju se učinci na plodnost u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Indapamid ne utječe na budnost i pažnju, ali su u određenim slučajevima moguće različite reakcije vezane uz pad krvnog tlaka, posebice na početku liječenja ili pri uvođenju nekog drugog antihipertenziva. Kao posljedica navedenoga, sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti smanjena.

4.8. Nuspojave

a) Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su hipokalijemija i reakcije preosjetljivosti većinom kožne, u osoba s predispozicijom za alergijske i astmatične reakcije i makulopapulozni osip.

b) Tablični prikaz nuspojava

Tijekom liječenja zabilježene su sljedeće nuspojave, a prema učestalosti razvrstane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

MEDDRA KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SUSTAVA	NUSPOJAVA	UČESTALOST
Poremećaji krvi i limfnog sustava	agranulocitoza	Vrlo rijetko
	aplastična anemija	
	hemolitička anemija	
	leukopenija	
	trombocitopenija	
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkalcijemija	Vrlo rijetko
	hipokalijemija (vidjeti dio 4.4.)	Često
	hiponatrijemija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često
	hipokloremija	Rijetko
	hipomagnezijemija	Rijetko
Poremećaji živčanog sustava	vrtočlavlja	Rijetko
	umor	
	glavobolja	

	parestezija	
	sinkopa	Nepoznato
Poremećaji oka	miopija	Nepoznato
	zamućen vid	
	oštećenje vida	
	efuzija žilnice	
Srčani poremećaji	aritmija	Vrlo rijetko
	<i>torsades de pointes</i> (potencijalno sa smrtnim ishodom) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	Manje često
	mučnina	Rijetko
	konstipacija	
	suha usta	
	pankreatitis	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	abnormalna funkcija jetre	Vrlo rijetko
	moгуći nastanak hepatalne encefalopatije u slučaju insuficijencije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)	Nepoznato
	hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	reakcije preosjetljivosti	Često
	makulopapularni osip	Manje često
	purpura	
	angioedem	Vrlo rijetko
	urtikarija	
	toksična epidermalna nekroliza	
	Stevens-Johnsonov sindrom	
	moгуće pogoršanje postojećeg akutnog diseminiranog eritematoznog lupusa	Nepoznato
	reakcije fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	zatajenje bubrega	Vrlo rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	poremećaj erekcije	Manje često
Pretrage	produljen QT-interval u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	Nepoznato
	povišena razina glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4.)	
	povišena razina mokraćne kiseline u krvi (vidjeti dio 4.4.)	
	povišena razina jetrenih enzima	

Opis odabranih nuspojava

Tijekom ispitivanja faze II i III u kojima su uspoređeni indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza razine kalija u plazmi pokazala je učinak indapamida ovisan o dozi:

- Indapamid u dozi od 1,5 mg: Kalij u plazmi $< 3,4$ mmol/l zabilježen je u 10 % bolesnika, a $< 3,2$ mmol/l u 4 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,23 mmol/l.

- Indapamid u dozi od 2,5 mg: Kalij u plazmi $< 3,4$ mmol/l zabilježen je u 25 % bolesnika, a $< 3,2$ mmol/l u 10 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,41 mmol/l.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nije ustanovljena toksičnost indapamida u dozi do 40 mg, što je 27 puta veća doza od terapijske doze. Znakovi akutnog predoziranja prije svega se odnose na poremećaj ravnoteže vode i elektrolita (hiponatrijemija, hipokalijemija). Klinički se može manifestirati kao mučnina, povraćanje, hipotenzija, grčevi, vrtoglavica, omamljenost, konfuzija, poliurija ili oligurija do anurije (zbog hipovolemije).

Zbrinjavanje

Početne mjere uključuju brzo uklanjanje progutanog lijeka ispiranjem želuca i/ili primjenom aktivnog ugljena, nakon čega slijedi ponovna uspostava ravnoteže vode i elektrolita u bolnici.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Diuretici, Sulfonamidi, čisti, ATK oznaka: C03BA11

Mehanizam djelovanja

Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom, farmakološki nalik tiazidskim diureticima. Inhibira reapsorpciju natrija u kortikalnom dilucijskom segmentu nefrona. Povećava izlučivanje natrija i klorida urinom te, u manjem omjeru, kalija i magnezija pa se time povećava količina izlučenog urina, s posljedičnim antihipertenzivnim učinkom.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima faze II i faze III monoterapije indapamidom, dokazan je antihipertenzivni učinak u trajanju do 24 sata. Ovaj je učinak bio prisutan u dozama uz koje je diuretski učinak bio blagog intenziteta.

Antihipertenzivni učinak indapamida povezan je s povećanjem arterijske popustljivosti (smanjenjem arterijskog tonusa) te sniženjem arteriolarnog i ukupnog perifernog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Tiazidi i tiazidima slični diuretici pokazuju maksimalan terapijski učinak do određene doze, iznad koje jedino raste pojava nuspojava. Dozu ne treba povećavati u slučaju neučinkovitog liječenja.

Također je u hipertenzivnih bolesnika tijekom kratkotrajnog, srednjeg i dugotrajnog razdoblja terapije indapamidom dokazano sljedeće:

- indapamid ne utječe na metabolizam masti: triglicerida, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola
- indapamid ne utječe na metabolizam ugljikohidrata, čak i u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Indapamid 1,5 mg nalazi se u postupno otpuštajućem obliku koji se temelji na tzv. matriks sustavu pri čemu je djelatna tvar raspršena unutar nosača koji omogućuje postupno otpuštanje indapamida.

Apsorpcija

Dio se otpuštenog indapamida brzo i u potpunosti apsorbira putem probavnog sustava. Hrana može neznatno povećati brzinu apsorpcije, ali nema utjecaja na količinu apsorbiranog lijeka. Vršna koncentracija lijeka u serumu nakon jednokratne doze postiže se otprilike 12 sati nakon uzimanja lijeka, a ponovljena primjena smanjuje razlike u serumskoj koncentraciji između dviju doza. Postoji intraindividualna varijabilnost.

Distribucija

Vežanje indapamida na proteine plazme iznosi 79%. Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 14 do 24 sata (srednja vrijednost 18 sati). Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 7 dana. Ponovljena primjena ne dovodi do akumulacije.

Biotransformacija i eliminacija

Izlučuje se prvenstveno urinom (70% doze) i fecesom (22%) u obliku inaktivnih metabolita.

Visokorizične skupine bolesnika

Farmakokinetički parametri ostaju nepromijenjeni u bolesnika sa zatajenjem bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja mutagenosti i karcinogenosti indapamida pokazala su negativne rezultate.

Najveće peroralne doze indapamida (40 do 8000 puta veće od terapijskih doza) su u različitim vrsta pokusnih životinja dovele do izrazito naglašenog diuretskog učinka. U ispitivanjima akutne toksičnosti s intravenskom i intraperitonealnom primjenom, glavni simptomi toksičnog učinka indapamida, a u vezi s njegovim farmakološkim profilom bili su bradipneja i periferna vazodilatacija.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala embriotoksičnost i teratogenost.

Plodnost nije oštećena u mužjaka i ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Tabletna jezgra:

Laktoza, hidrat

Škrob, prethodno geliran

Hipromeloza

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

Film ovojnica:
Hipromeloza
Makrogol 6000
Titanijev dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (1x30) tableta u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-267721698

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. studeni 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. ožujak 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. lipnja 2025.