

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rawel SR 1,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1,5 mg indapamida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 92,7 mg laktoze po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Bijela, okrugla, lagano bikonveksna tableta, promjera oko 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Rawel SR 1,5 mg indiciran je u liječenju esencijalne hipertenzije u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jednu tabletu uzeti svaka 24 sata, najbolje ujutro. Tabletu treba progutati s vodom cijelu, bez žvakanja. Pri povećanju doza indapamida ne pojačava se antihipertenzivni učinak, već se samo pojačava izlučivanje soli (saluretski učinak).

Posebne populacije

Starije osobe (vidjeti dio 4.4.)

U starijih osoba, kreatinin u plazmi mora se prilagoditi s obzirom na dob, tjelesnu težinu i spol. Stariji bolesnici smiju uzimati Rawel SR kada je funkcija bubrega normalna ili tek neznatno oštećena.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)

U bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina niži od 30 ml/min), liječenje je kontraindicirano.

Tiazidi i tiazidima srodni diuretici potpuno su učinkoviti jedino kada je funkcija bubrega normalna ili tek neznatno oštećena.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)

Kod teškog oštećenja funkcije jetre, liječenje indapamidom je kontraindicirano.

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost indapamida u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, tiazidski diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu, osobito u slučajevima poremećene ravnoteže elektrolita, uzrokovati hepatičku encefalopatiju koja može prijeći u hepatičnu komu. U tom slučaju, odmah se mora prestati s primjenom diuretika.

Fotosenzibilnost

Slučajevi fotosenzibilnih reakcija zabilježeni su kod primjene tiazida i tiazidima srodnih diuretika (vidjeti dio 4.8.). Ako se reakcija fotosenzibilnosti pojavi tijekom primjene lijeka, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštititi dijelove kože izložene suncu ili umjetnim UVA-zrakama.

Posebne mjere opreza pri uporabi

Ravnoteža vode i elektrolita

Razina natrija u plazmi

Razinu natrija potrebno je odrediti prije liječenja, a nakon toga u redovitim razmacima.

Svako liječenje diureticima može izazvati sniženje razine natrija koje može imati ozbiljne posljedice. Hiponatrijemija s hipovolemijom odgovorne su za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istodobni gubitak iona kalcija može dovesti do kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidencija i stupanj ovog učinka je blagi.

Sniženje razine natrija u plazmi na početku može biti asimptomatsko pa je ključna redovita provjera.

Određivanje razine mora biti učestalije u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom (vidjeti dijelove 4.8. i 4.9.).

Razina kalija u plazmi

Najveći rizik liječenja tiazidima i srodnim diureticima je deplecija kalija s hipokalijemijom.

Hipokalijemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom u kontekstu ozbiljne hipokalijemije. Rizik od pojave hipokalijemije (<3,4 mmol/l) potrebno je spriječiti u nekih visokorizičnih skupina, kao što su bolesnici koji su pothranjeni i/ili istodobno uzimaju više lijekova, starije osobe, bolesnici s cirozom praćenom edemima i ascitesom, bolesnici s koronarnom arterijskom bolešću i bolesnici sa zatajenjem srca. U tih bolesnika hipokalijemija povećava kardiotoksičnost spojeva digitalisa i rizik pojave aritmija.

Bolesnici s produljenim QT intervalom također su izloženi riziku, bilo da je produljenje kongenitalno ili jatrogeno. Hipokalijemija, kao i bradikardija, predstavljaju predisponirajući faktor za razvoj teških aritmija, posebice potencijalno smrtonosnih poremećaja srčanog ritma tipa *torsades de pointes*.

U tih je bolesnika neophodno češće praćenje razine kalija u plazmi. Prvo mjerenje razine kalija u plazmi treba učiniti tijekom prvog tjedna liječenja.

Ako su zapažene niske razine kalija, potrebna je korekcija. 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.).

Razina kalcija u plazmi

Tiazidni diuretici i njima srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija putem urina i uzrokovati blago i prolazno povećanje razina kalcija u plazmi. Znatno povišene razine kalcija mogu biti povezane s nedijagnosticiranim hiperparatiroidizmom. Kod takvih slučajeva liječenje se mora prekinuti prije ispitivanja paratiroidne funkcije.

Glukoza u krvi

Kontrola glukoze u krvi važna je u oboljelih od dijabetesa, osobito u prisutnosti hipokalijemije.

Mokraćna kiselina

Sklonost napadima uloga/gihta može biti povećana u bolesnika s hiperuricemijom.

Funkcija bubrega i diuretici

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici u potpunosti su učinkoviti jedino kada je funkcija bubrega normalna ili samo minimalno oštećena (koncentracija kreatinina u plazmi ispod 25 mg/l, odnosno 220 $\mu\text{mol/l}$ u odraslih). U starijih, razinu kreatinina u plazmi treba prilagoditi s obzirom na dob, težinu i spol.

Hipovolemija, nastala zbog gubitka vode i natrija koja je uzrokovana diureticima, na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može dovesti do povišenja razine ureje u krvi i kreatinina u plazmi. Ova prolazna disfunkcija bubrega ne uzrokuje posljedice u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, ali može pogoršati već postojeću insuficijenciju bubrega.

Sportaši

Sportašima je potrebno napomenuti da ovaj lijek sadrži djelatnu tvar koja može uzrokovati pozitivni nalaz doping testova.

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 smanjene oštine vida ili bol u očima te se obično pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je što brži prekid primjene lijeka. Ako intraokularni tlak ostane nekontroliran, možda će biti potrebno razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Čimbenici rizika razvoja akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin (vidjeti dio 4.8.).

Pomoćne tvari

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Litij

Istodobna primjena litija može dovesti do povišenja koncentracije litija u plazmi sa znakovima predoziranja, kao kod prehrane bez natrija (snižena urinarna ekskrecija litija). Ipak, ako je primjena diuretika neophodna, potrebno je pazljivo praćenje litija u plazmi i prilagođavanje doze.

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza

Lijekovi koji mogu inducirati ventrikularne aritmije tipa torsade de pointes:

- antiaritmici skupine Ia (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmici skupine III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilij)
- neki antipsihotici:
 - fenotijazini (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin)
 - benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid)
 - butirofenoni (droperidol, haloperidol)
 - ostali antipsihotici (npr. pimoqid),
- ostali lijekovi: bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin

Povećani rizik od ventrikularnih aritmija, osobito tipa *torsades de pointes* (hipokalijemija je čimbenik rizika).

Prije uvođenja ove kombinacije potrebno je pratiti razinu kalija te ju po potrebi korigirati.

Klinički, treba pratiti elektrolite u plazmi i EKG.

Poželjno je koristiti lijekove koji ne pokazuju sklonost izazivanju *torsades de pointes* u prisutnosti hipokalijemije.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (sustavni način primjene) uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (COX-2 inhibitore) i visoku dozu acetilsalicilatne kiseline (≥ 3 g/dan)

Moguće je smanjenje antihipertenzivnog učinka indapamida.

Rizik od akutnog zatajenja bubrega u dehidriranih bolesnika (smanjena glomerularna filtracija).

Bolesnik mora piti veće količine tekućine; potrebno je praćenje funkcije bubrega od početka liječenja.

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)

Na početku liječenja ACE inhibitorom, moguća je pojava iznenadne hipotenzije i/ili akutnog zatajenja bubrega u bolesnika s već postojećom deplecijom natrija (osobito u bolesnika sa stenozom bubrežne arterije).

Kada je prijašnje liječenje diureticima uzrokovalo depleciju natrija u bolesnika s hipertenzijom, neophodno je:

- prekinuti primjenu diuretika 3 dana prije početka liječenja ACE inhibitorom i po potrebi ponovo uvesti diuretik s hipokalijemijskim djelovanjem ili
- dati niske početne doze ACE inhibitora i povećavati ih vrlo postupno.

U bolesnika sa zatajenjem srca početi s vrlo niskom dozom ACE inhibitora, po mogućnosti tek nakon smanjenja doze već uvedenog hipokalijemijskoga diuretika.

U svim slučajevima potrebno je pratiti funkciju bubrega (razinu kreatinina u plazmi) tijekom prvih tjedana liječenja ACE inhibitorom.

Ostali lijekovi koji uzrokuju hipokalijemiju

- amfotericin B (i.v.),
- glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sustavna primjena),
- tetrakozaktid,
- stimulirajući laksativi.

Rizik od hipokalijemije je povećan (aditivni učinak).

Potrebno je pratiti te, ako je potrebno, i korigirati razinu kalija u plazmi. Oprez je potreban u bolesnika liječenih srčanim glikozidima. Takvi bolesnici trebaju uzimati nestimulirajuće laksative.

Baklofen

Pojačan antihipertenzivni učinak.

Potrebno je hidrirati bolesnika; na početku liječenja potrebno je pratiti funkciju bubrega.

Preparati 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.

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost

Alopurinol

Istodobna primjena s indapamidom može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Kombinacije koje je potrebno razmotriti

Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren)

Navedene kombinacije su korisne u pojedinih bolesnika, no hipokalijemija ili hiperkalijemija (osobito u bolesnika sa zatajenjem bubrega ili dijabetičara) se ipak može pojaviti. Potrebno je pratiti razinu kalija u plazmi i EKG te, ako je nužno, prilagoditi liječenje.

Metformin

Povećani rizik nastanka laktacidoze zbog metformina kao posljedica mogućeg zatajenja funkcije bubrega povezanog s primjenom diuretika, osobito diuretika Henleove petlje. Bolesnici ne smiju uzimati metformin kada koncentracija kreatinina u plazmi prelazi 15 mg/l (135 µmol/l) u muškaraca i 12 mg/l (110 µmol/l) u žena.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod

Rizik od akutnog zatajenja bubrega povećan je u bolesnika koji su dehidrirali zbog uzimanja diuretika, osobito kada se koriste visoke doze kontrastnog sredstva koje sadrži jod.

Bolesnika treba rehidrirati prije davanja jodiranog pripravka.

Antidepresivi slični imipraminu (triciklici), neuroleptici

Antihipertenzivni učinak i rizik od ortostatske hipotenzije su povećani (aditivni učinak).

Kalcij (soli)

Rizik od hiperkalcijemije zbog smanjene urinarne eliminacije kalcija.

Ciklosporin, takrolimus

Rizik od povišenja razine kreatinina u plazmi bez ikakve promjene razine ciklosporina u krvi, čak i ako ne postoji deplecija vode i natrija.

Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sustavna primjena)

Antihipertenzivni učinak može biti smanjen (retencija vode i natrija zbog 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 u majke, kao i uteroplacentalni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentalnu ishemiju i zaostajanje u rastu.

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

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

Dojenje

Nedostaju podaci o izlučivanju indapamida/metabolita u majčinom mlijeku. Moguća je i pojava preosjetljivosti na derivate sulfonamida i hipokalijemija. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Indapamid je srodan tiazidskim diureticima koji su povezani, tijekom dojenja, sa smanjenjem, pa čak i prestankom izlučivanja mlijeka.

Indapamid se ne preporučuje 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, ali se u pojedinačnim slučajevima mogu pojaviti različite reakcije povezane sa sniženjem krvnog tlaka, osobito na početku liječenja ili kada se u terapiju uključi drugi antihipertenziv. Zbog toga sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima može biti smanjena.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su hipokalijemija i reakcije preosjetljivosti, većinom kožne, u osoba predisponiranih za alergijske i astmatične reakcije i makulopapularne osipe.

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 ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: trombocitopenija, leukopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hipokalijemija (vidjeti dio 4.4.)

Manje često: hiponatrijemija (vidjeti dio 4.4.)

Rijetko: hipokloremija, hipomagnezijemija

Vrlo rijetko: hiperkalcijemija

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: vrtoglavica, umor, glavobolja, parestezija

Nepoznato: sinkopa

Poremećaji oka

Nepoznato: miopija, zamućen vid, oštećenje vida, akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice

Srčani poremećaji

Vrlo rijetko: aritmija

Nepoznato: *torsade de pointes* (potencijalno s fatalnim ishodom) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: hipotenzija

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: povraćanje

Rijetko: mučnina, konstipacija, suha usta

Vrlo rijetko: pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: abnormalna funkcija jetre

Nepoznato: mogući nastanak hepatičke encefalopatije u slučaju insuficijencije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.), hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: reakcije preosjetljivosti, makulopapularni osip

Manje često: purpura

Vrlo rijetko: angioedem, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom

Nepoznato: moguće pogoršanje već postojećeg akutnog diseminiranog lupus eritematozusa, reakcije fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.4.)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetko: zatajenje bubrega

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Nepoznato: grčevi u mišićima, slabost mišića, mialgija, rabdomioliza

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: poremećaj erekcije

Pretrage

Nepoznato: produljen QT interval u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.), povišena razina glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4.), povišena razina mokraćne kiseline u krvi (vidjeti dio 4.4.), povišene razine 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 do doze od 40 mg, što je približno 27 puta više od terapijske doze.

Znakovi akutnog trovanja su uglavnom poremećaji ravnoteže vode i elektrolita (hiponatrijemija, hipokalijemija). Od kliničkih pojava moguće su mučnina, povraćanje, hipotenzija, grčevi, vrtoglavica, omamljenost, smetenost, poliurija ili oligurija sve do anurije (zbog hipovolemije).

Zbrinjavanje

Početne mjere moraju uključiti brzo uklanjanje uzetoga lijeka (uzetih lijekova) ispiranjem želuca i/ili davanjem aktivnog ugljena, a nakon toga ponovno uspostavljanje ravnoteže vode i elektrolita u zdravstvenoj ustanovi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: diuretici; sulfonamidi, čisti
ATK oznaka: C03BA11

Mehanizam djelovanja

Indapamid je sulfonamidni derivat s indolskim prstenom farmakološki srodan tiazidnim diureticima, koji djeluje sprečavajući reapsorpciju natrija u kortikalnom dilucijskom segmentu. Povećava izlučivanje natrija i klorida, a u manjoj mjeri također kalija i magnezija mokraćom, povećavajući time količinu izlučene mokraće i djelujući antihipertenzivno.

Farmakodinamički učinci

Klinička ispitivanja faza II i III pokazala su da pri monoterapiji antihipertenzivni učinak traje 24 sata. To se odnosi na doze pri kojima je diuretski učinak bio blag.

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

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijevog ventrikula.

Tiazidi i tiazidima srodni diuretici povećanjem iznad određene doze ne pokazuju porast antihipertenzivnog učinka, dok se nuspojave nastavljaju povećavati. Doza se ne smije povećavati ako liječenje nije učinkovito.

Kratkoročna, srednjoročna i dugoročna ispitivanja u hipertenzivnih bolesnika također su pokazala da indapamid:

- ne utječe na metabolizam lipida: triglicerida, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola;
- ne utječe na metabolizam ugljikohidrata, čak ni u bolesnika s dijabetesom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Indapamid 1,5 mg dolazi u obliku tablete s produljenim oslobađanjem, koja se zasniva na matriks sustavu u kojem je djelatna tvar dispergirana unutar nosača koji omogućava kontinuirano oslobađanje indapamida.

Apsorpcija

Oslobodeni dio indapamida brzo se i potpuno apsorbira u probavnom sustavu. Hrana blago povećava brzinu apsorpcije, ali nema utjecaja na količinu apsorbiranog lijeka.

Vršna koncentracija u serumu postiže se otprilike 12 sati nakon primjene jednokratne doze, a ponovljena doza smanjuje variranje serumske koncentracije između dviju doza. Postoje intraindividualne razlike.

Distribucija

Vežanje indapamida na proteine plazme iznosi 79%. Poluvrijeme eliminacije iznosi 14 do 24 sata (srednja vrijednost 18 sati). Ravnotežno stanje postiže se poslije 7 dana. Ponovljeno davanje ne dovodi do nakupljanja lijeka.

Biotransformacija

Izlučivanje je pretežno urinom (70% doze) i stolicom (22%) u obliku neaktivnih metabolita.

Visokorizični pojedinci

Farmakokinetički parametri lijeka nepromijenjeni su u bolesnika sa zatajenjem bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Indapamid nije pokazao mutagena i kancerogena svojstva u ispitivanjima. Najveće doze indapamida dane peroralno različitim vrstama životinja (40 do 8000 puta veće od terapijske doze) pokazale su pojačano diuretsko djelovanje indapamida. Glavni simptomi trovanja tijekom ispitivanja akutne toksičnosti indapamida primijenjenog intravenski ili intraperitonealno bili su povezani s farmakološkim učinkom indapamida, kao što su bradipneja i periferna vazodilatacija. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala embriotoksičnosti ni teratogenosti. Plodnost nije oštećena niti u mužjaka niti u ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

hipromeloza
celuloza, prah
laktoza hidrat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza
makrogol 400
titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Blister (PVC/PVDC//Al): 30 i 60 tableta s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-930275943

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.05.2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06.06.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.07.2023.