

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Indapres® 2,5 mg, film tablete

INN: indapamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži:

indapamid 2,5 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži laktozu, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Indapres je namenjen lečenju esencijalne hipertenzije kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Uobičajeno doziranje je jedna film tableta koja sadrži 2,5 mg indapamida dnevno, uzeta u jutarnjim satima. Dejstvo indapamida je progresivno, pa se smanjenje krvnog pritiska može nastaviti i postići maksimalno dejstvo nakon nekoliko meseci od započinjanja primene leka. Ne preporučuje se primena doze veće od 2,5 mg/dan, jer se ne postiže značajni, dodatni antihipertenzivni efekat, a diuretički efekat može postati izraženiji. Ukoliko se ovom dozom ne postigne zadovoljavajući antihipertenzivni efekat, može se dodati neki od drugih antihipertenzivnih lekova: beta blokatori, ACE inhibitori, metildopa, klonidin i ostali adrenergički blokatori. Ne preporučuje se istovremena primena indapamida sa diureticima koji mogu da izazovu hipokalijemiju.

Nema podataka da se nakon prekida terapije indapamidom može javiti „rebound“ hipertenzija.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.4)

Lečenje indapamidom je kontraindikovano u teškoj bubrežnoj insuficijenciji (klirens kreatinina <30 mL/min). Tiazidi i njima slični diuretici su u punoj meri efikasni samo kada je funkcija bubrega očuvana ili minimalno oštećena.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4)

Primena leka je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe (videti odeljak 4.4)

Kod starijih osoba, koncentracija kreatinina u plazmi se mora procenjivati u odnosu na godine starosti, telesnu masu i pol. Stariji pacijenti se mogu lečiti lekom Indapres ukoliko im je funkcija bubrega očuvana ili minimalno oštećena.

Pedijatrijska populacija

Lek Indapres se ne preporučuje kod dece i adolescenata zbog nedovoljno podataka o efikasnosti i bezbednosti leka.

Način primene leka

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na indapamid, druge sulfonamide ili na bilo koju od pomoćnih supstanci, navedenu u odeljku 6.1.
- Teška bubrežna insuficijencija.
- Hepatična encefalopatija ili teško oštećenje funkcije jetre.
- Hipokalemija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja

Pri oštećenoj funkciji jetre, diuretici slični tiazidima mogu dovesti do hepatične encefalopatije, koja može napredovati do hepatične kome, naročito u slučajevima poremećaja ravnoteže elektrolita. Ukoliko do ovoga dođe odmah treba prestati sa primenom diuretika.

Fotosenzitivnost:

Zapažena je pojava reakcija fotosenzitivnosti pri primeni tiazida i diuretika sličnim tiazidima (videti odeljak 4.8). Ukoliko se fotosenzitivne reakcije javljaju u toku lečenja, preporučuje se prekid terapije. Ako se ponovna primena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita delova koji su izloženi sunčevoj svetlosti ili veštačkom UVA zračenju.

Efuzija sudovnjače, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla:

Lekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije sudovnjače sa oštećenjem vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarna terapija je prestanak uzimanja leka što je pre moguće. Ukoliko intraokularni pritisak ostane nekontrolisan, može biti potrebno razmotriti hitno medicinsko ili hirurško lečenje. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu uključivati postojanje alergije na sulfonamide ili penicilin u istoriji bolesti.

Pomoćne supstance u sastavu leka:

Film tablete indapamida sadrže laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Posebne mere opreza pri primeni leka

Voda i elektroliti

- *Koncentracija natrijuma u plazmi*

Koncentracija natrijuma u plazmi mora da se izmeri pre započinjanja terapije i zatim redovno u pravilnim intervalima tokom terapije. Pad koncentracije natrijuma u plazmi u početku može biti asimptomatski, zbog toga je neophodno redovno praćenje koje treba još češće sprovoditi kod starijih pacijenata i pacijenata sa cirozom jetre (videti odeljke 4.8 i 4.9). Primena bilo kog diuretika može izazvati hiponatremiju sa ponekad,

veoma ozbiljnim posledicama. Hiponatremija sa hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak hloridnih jona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidenca i stepen jačine ovog efekta su blagi.

- *Koncentracija kalijuma u plazmi:*

Glavni rizik prilikom terapije tiazidima i sličnim diureticima predstavlja gubitak kalijuma sa hipokalemijom. Hipokalemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom povezani sa teškom hipokalemijom. Rizik od nastanka hipokalemije ($<3,4$ mmol/L) se mora sprečiti kod visokorizičnih pacijenata, npr. kod starijih, neuhranjenih i/ili kod pacijenata koji uzimaju više lekova istovremeno, kod pacijenta sa cirozom, edemima i ascitesom, koronarnom arterijskom bolešću i srčanom insuficijencijom. U ovim slučajevima hipokalemija povećava kardiotsičnost preparata digitalisa i rizik od nastanka aritmija. Pacijenti sa produženim QT intervalom su takođe pod rizikom, bez obzira na to da li je uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalemija, kao i bradikardija, je tada predisponirajući faktor za nastanak teških aritmija, posebno potencijalno smrtno ugrožavajuće *torsades de pointes*.

U svim gore navedenim situacijama je potrebno češće praćenje koncentracije kalijuma u plazmi. Koncentraciju kalijuma u plazmi treba odrediti tokom prve nedelje nakon početka terapije.

Otkrivenu hipokalemiju je potrebno korigovati.

Hipokalijemija koja je nađena i u vezi je sa malom koncentracijom magnezijuma u serumu, može biti refraktorna na lečenje, ako se ne koriguju vrednosti magnezijuma u serumu.

- *Koncentracija magnezijuma u plazmi:*

Pokazalo se da tiazidi i srodni diuretici, uključujući indapamid, povećavaju izlučivanje magnezijuma putem urina, što može dovesti do hipomagnezijemije (videti odeljke 4.5 i 4.8).

- *Koncentracije kalcijuma u plazmi:*

Tiazidi i slični diuretici mogu da dovedu do smanjene ekskrecije kalcijuma putem urina, kao i do blagog i prolaznog povećanja koncentracije kalcijuma u plazmi. Manifestna hiperkalcemija može nastati usled već postojećeg neprepoznatog hiperparatiroidizma.

Potrebno je prekinuti terapiju pre ispitivanja funkcije paratiroidne žlezde.

Glukoza

Praćenje glikemije je važno kod dijabetičara, posebno kada je prisustna i hipokalemija.

Mokraćna kiselina

Kod hiperurikemičnih pacijenata se povećava mogućnost za pojavu napada gihta.

Bubrežna funkcija i diuretici

Tiazidi i slični diuretici su u potpunosti efektivni samo kada je funkcija bubrega normalna ili minimalno oštećena (koncentracija kreatinina u plazmi manja od 25 mg/L, tj. 220 mikromol/L kod odraslih). Kod starijih pacijenata, ove vrednosti kreatinina u plazmi treba prilagoditi u zavisnosti od godina starosti, telesne mase i pola.

Hipovolemija, koja nastaje sekundarno kao posledica gubitka vode i natrijuma zbog primene diuretika, na početku terapije dovodi do smanjenja glomerularne filtracije. Ovo može da dovede do povećanja koncentracije uree i kreatinina u plazmi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija ne ostavlja posledice kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, ali može pogoršati već postojeću bubrežnu insuficijenciju.

Sportisti

Sportistima skrenuti pažnju na to da lek sadrži aktivnu suspstancu koja može dati pozitivnu reakciju na doping testu.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Lek Indapres, film tablete sadrže laktozu monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije lekova koje se ne preporučuju

Litijum

Istovremena primena litijuma sa indapamidom dovodi do povećanja koncentracije litijuma u plazmi sa znacima predoziranja, kao i kod režima ishrane sa smanjenim unosom soli (smanjena ekskrecija litijuma putem urina). Međutim, ukoliko je neophodno uzimati diuretike u terapiji, potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju litijuma u plazmi i prilagoditi dozu ukoliko je to neophodno.

Kombinacije lekova koje zahtevaju mere opreza prilikom primene

Lekovi koji indukuju pojavu torsades de pointes (u nastavku primeri lekova, ali nije ograničeno samo na ovaj spisak lekova):

- antiaritmici klase Ia (npr. hinidin, hidrohinidin, dizopiramid),
- antiaritmici klase III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilijum),
- neki antipsihotici:
 - fenotiazini (npr. hlorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
 - benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol),
 - drugi antipsihotici (npr. pimoizid),
- drugi lekovi: bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin.

Postoji povećan rizik od nastanka ventrikularnih aritmija, posebno “torsades de pointes” (hipokalemija je faktor rizika).

Pratiti eventualnu pojavu hipokalemije i korigovati je pre uvođenja neke od navedenih kombinacija. Potrebno je kliničko praćenje, praćenje elektrolita u plazmi i EKG praćenje pri istovremenoj upotrebi ovih lekova.

Preporučuje se korišćenje preparata koji ne izazivaju “torsades de pointes” u prisustvu hipokalemije.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi-NSAIL (sistemska primena), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, velike doze acetilsalicilne kiseline (≥ 3 g/dnevno))

Moguće je smanjenje antihipertenzivnog dejstva indapamida.

Postoji rizik od nastanka akutne bubrežne insuficijencije kod dehidriranih pacijenata (smanjena glomerularna filtracija). Potrebno je pacijenta hidrirati i pratiti bubrežnu funkciju na početku terapije.

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima ACE inhibitori

Postoji rizik od nastanka nagle hipotenzije i/ili akutne bubrežne insuficijencije kada se započne sa terapijom ACE inhibitorima, može doći do iznenadne hipotenzije i /ili akutne bubrežne insuficijencije kod pacijenata koji već imaju smanjenu koncentraciju natrijuma (posebno kod pacijenata sa stenozom bubrežne arterije).

Kod pacijenata sa hipertenzijom kod kojih je prethodna terapija diureticima dovela do smanjenja koncentracije natrijuma, neophodno je:

- ili prekinuti terapiju diureticima 3 dana pre započinjanja terapije ACE inhibitorima, i zatim ponovno ukoliko je neophodno u terapiju uvesti diuretike koje ne štete kalijum, ukoliko je neophodno ili
- primeniti manje početne doze ACE inhibitora a zatim postepeno povećavati dozu.

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom terapiju treba započeti sa veoma malim dozama ACE inhibitora, po mogućstvu nakon smanjenja doze istovremeno primenjenog diuretika koji ne šteti kalijum.

Kod svih pacijenata je potrebno pratiti renalnu funkciju (koncentraciju kreatinina u plazmi) tokom prvih nedelja terapije ACE inhibitorima.

Drugi lekovi koji dovode do hipokalemije: amfotericin B (i.v.), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemi), tetrakosaktidi, stimulatívni laksativi:

Postoji povećan rizik od nastanka hipokalemije (aditivni efekat).

Pratiti koncentraciju kalijuma u plazmi i korigovati hipokalemiju ako je potrebno, posebno u slučaju istovremene primene digitalisa.

Preporučuje se upotreba nestimulativnih laksativa.

Baklofen

Istovremena primena pojačava antihipertenzivni efekat. Preporučuje se hidracija pacijenta i praćenje bubrežne funkcije na početku terapije.

Preparati digitalisa

Hipokalemija i/ili hipomagnezijemija pogoduje pojavi toksičnih efekata digitalisa. Potrebno je pratiti koncentraciju kalijuma i magnezijuma u plazmi kao i EKG i ukoliko je neophodno prilagoditi terapiju.

Kombinacije koje zahtevaju posebnu pažnju

Alopurinol

Istovremena primena sa indapamidom može povećati učestalost reakcija preosetljivosti na alopurinol.

Kombinacije lekova koje treba razmotriti

Diuretici koji štede kalijum (amilorid, spironolakton, triamteren):

Iako je kombinovana primena korisna kod nekih pacijenata, može se javiti hipokalemija ili hiperkalemija (posebno kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom ili dijabetesom). Potrebno je pratiti koncentraciju kalijuma u plazmi i EKG, i ukoliko je neophodno, prilagoditi terapiju.

Metformin:

Postoji povećan rizik od pojave laktatne acidoze pri primeni metformina, usled mogućnosti nastanka funkcionalne bubrežne insuficijencije povezane sa primenom diuretika, posebno sa diureticima Henleove petlje. Ne primenjivati metformin ukoliko koncentracija kreatinina pređe vrednosti od 15 mg/L (135 mikromol/L) kod muškaraca i 12 mg/L (110 mikromol/L) kod žena.

Kontrastna sredstva na bazi joda

U slučaju dehidracije izazvane diureticima postoji povećan rizik od nastanka akutne bubrežne insuficijencije, posebno kada se primenjuju velike doze kontrastnih sredstava na bazi joda.

Pre primene kontrastnog sredstva na bazi joda potrebna je rehidracija pacijenta.

Antidepresivi slični imipraminu, neuroleptici

Dolazi do pojačanja antihipertenzivnog dejstva indapamida i povećanog rizika od nastanka ortostatske hipotenzije (aditivni efekat).

Soli kalcijuma

Postoji rizik od nastanka hiperkalcemije usled smanjene eliminacije kalcijuma putem urina.

Ciklosporin, takrolimus

Prisutan je rizik od povećanja koncentracije kreatinina u plazmi, bez promena u koncentraciji ciklosporina, čak i u odsustvu dehidracije i hiponatremije.

Kortikosteroidi, tetrakosaktidi (sistemska primena)

Dolazi do smanjenja antihipertenzivnog efekta usled zadržavanja vode i soli izazvanih primenom kortikosteroida.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci ili postoji ograničen broj podataka (manje od 300 trudnoća) o upotrebi indapamida kod trudnica. Produžena izloženost tiazidnim diureticima tokom trećeg trimestra trudnoće može smanjiti volumen

plazme kod majke kao i uteroplacentarni protok krvi, što može izazvati fetoplacentarnu ishemiju sa rizikom da dođe do oštećenja u razvoju fetusa.

Studije na životinjama ne pokazuju da postoji direktni ili indirektni štetni efekat na proces reprodukcije (videti odeljak 5.3).

Kao meru predostrožnosti, treba izbegavati upotrebu indapamida tokom trudnoće.

Dojenje

Indapamid se izlučuje u humano mleko u malim količinama. Mogu se pojaviti preosetljivost na derivate sulfonamida i hipokalemija. Rizik za novorođenče/odojče se ne može isključiti.

Indapamid je usko povezan sa tiazidnim diureticima, čija upotreba u periodu laktacije dovodi do smanjenja ili čak supresije laktacije.

Primena indapamida tokom dojenja se ne preporučuje.

Plodnost

Studije reproduktivne toksikosti su pokazale da nema uticaja na plodnost mužjaka i ženki pacova (videti odeljak 5.3). Ne očekuje se nikakav uticaj na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Indapamid ne utiče na opreznost, ali se u pojedinim slučajevima mogu javiti različite reakcije povezane sa padom krvnog pritiska, naročito na početku terapije ili kada se terapiji doda drugi antihipertenzivni lek.

Kao posledica ovoga, sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama može biti smanjena.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su hipokalemija, reakcije preosetljivosti, uglavnom dermatološke, kod osoba koje imaju predispoziciju za alergijske i astmatične reakcije kao i makulopapularni osip.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva koja su se javile tokom terapije indapamidom prikazane su prema sledećoj klasifikaciji učestalosti: *Veoma česta* ($\geq 1/10$); *Česta* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *Povremena* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *Retka* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *Veoma retka* ($\geq 1/10000$); *Nepoznate učestalosti* (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Agranulocitoza	Veoma retko
	Aplastična anemija	Veoma retko
	Hemolitička anemija	Veoma retko
	Leukopenija	Veoma retko
	Trombocitopenija	Veoma retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipokalemija (videti odeljak 4.4)	Često
	Hiperkalcemija	Veoma retko
	Hiponatremija (videti odeljak 4.4)	Povremeno
	Hipohloremia	Retko
	Hipomagnezemia	Retko
	Vertigo	Retko
	Umor	Retko

Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Retko
	Parestezije	Retko
	Sinkopa	Nepoznate učestalosti
Poremećaji oka	Miopija	Nepoznate učestalosti
	Zamućen vid	Nepoznate učestalosti
	Oštećenje vida	Nepoznate učestalosti
	Efuzija sudovnjače	Nepoznate učestalosti
	Akutni glaukom zatvorenog ugla	Nepoznate učestalosti
Kardiološki poremećaji	Aritmija	Veoma retko
	<i>Torsades de pointes</i> (potencijalno sa smrtnim ishodom) (videti odeljke 4.4 i 4.5).	Nepoznate učestalosti
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	Povraćanje	Povremeno
	Mučnina	Retko
	Konstipacija	Retko
	Suva usta	Retko
	Pankreatitis	Veoma retko
Hepatobilijarni poremećaji	Poremećaj parametara funkcije jetre	Veoma retko
	Mogućnost pojave hepatične encefalopatije u slučajevima insuficijencije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4)	Nepoznate učestalosti
	Hepatitis	Nepoznate učestalosti
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Reakcije preosetljivosti	Često
	Makulopapularni osip	Često
	Purpura	Povremeno
	Angioedem	Veoma retko
	Urtikarija	Veoma retko
	Toksična epidermalna nekroliza	Veoma retko
	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom	Veoma retko
	Moguće pogoršanje već postojećeg akutnog diseminovanog eritemskog lupusa.	Nepoznate učestalosti
	Reakcije fotosenzitivnosti (videti odeljak 4.4)	Nepoznate učestalosti
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Bubrežna insuficijencija	Veoma retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mišićni spazam	Nepoznate učestalosti
	Mišićna slabost	Nepoznate učestalosti
	Mijalgija	Nepoznate učestalosti
	Rabdomioliza	Nepoznate učestalosti
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Erektilna disfunkcija	Povremeno
Ispitivanja	Produženje QT intervala na EKG-u (videti odeljke 4.4 i 4.5).	Nepoznate učestalosti
	Povećana koncentracija glukoze u krvi (videti odeljak 4.4)	Nepoznate učestalosti
	Povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi (videti odeljak 4.4)	Nepoznate učestalosti

	Povećane vrednosti enzima jetre	Nepoznate učestalosti
--	---------------------------------	-----------------------

Opis odabranih neželjenih dejstava

Tokom faze II i III kliničkih ispitivanja koja su poredila indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza kalijuma u plazmi je pokazala dozno-zavisno dejstvo indapamida:

- Indapamid 1,5 mg: prijavljena je koncentracija kalijuma u plazmi <3,4 mmol/L kod 10% pacijenata, a kod 4% pacijenata je registrovan kalijum <3,2 mmol/L, nakon 4 do 6 nedelja lečenja. Nakon 12 nedelja lečenja, prosečno smanjenje koncentracije kalijuma u plazmi iznosilo je 0,23 mmol/L.
- Indapamid 2,5 mg: prijavljena je koncentracija kalijuma u plazmi <3,4 mmol/L kod 25% pacijenata, a kod 10% pacijenata je registrovan kalijum <3,2 mmol/L, nakon 4 do 6 nedelja lečenja. Nakon 12 nedelja lečenja, prosečno smanjenje koncentracije kalijuma u plazmi iznosilo je 0,41 mmol/L.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Indapamid i pri dozama do 40 mg, što predstavlja 16 puta veću dozu od terapijske, nije pokazao toksičnost. Znaci akutnog trovanja su: poremećaji ravnoteže vode i elektrolita (hiponatremija, hipokalemija). Klinički, postoji mogućnost pojave mučnine, povraćanja, hipotenzije, grčeva, vertiga, ošamućenosti, konfuzije, poliurije ili oligurije sve do anurije (kao posledica hipovolemije).

Terapija

Inicijalne mere lečenja podrazumevaju brzu eliminaciju unetog leka gastričnom lavažom i/ili primenu medicinskog uglja, a nakon toga i korigovanje poremećaja ravnoteže tečnosti i elektrolita u specijalizovanim ustanovama.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Sulfonamidski diuretici, monokomponentni

ATC šifra: C03BA11

Mehanizam dejstva

Indapamid je sulfonamid sa indolskim prstenom, sličan tiazidima i pripada grupi diuretika. U dozi od 2,5 mg dnevno pokazuje produženu antihipertenzivnu aktivnost kod hipertenzivnih pacijenata.

Farmakodinamski efekti

Studije odnosa doze i efekta pokazale su da je pri dozi od 2,5 mg dnevno antihipertenzivni efekat maksimalan, a diuretički efekat je blagog intenziteta.

Pri dnevnoj dozi od 2,5 mg, indapamid smanjuje vaskularnu hiperreaktivnost na noradrenalin kod hipertenzivnih pacijenata i smanjuje ukupni periferni otpor i otpor u arteriolama.

Vaskularni mehanizam dejstva indapamida uključuje:

- redukciju kontraktilnosti vaskularnog glatkog mišića usled modifikacije transmembranske razmene jona, uglavnom kalcijuma;
- vazodilataciju usled stimulacije sinteze prostaglandina PGE₂ i prostaciklina PGI₂ koji ima svojstvo vazodilatatora i inhibira agregaciju trombocita;
- pojačanje vazodilatatornog dejstva bradikinina.

Takođe je pokazano da indapamid pri kratkotrajnoj, srednje-dugoj i dugotrajnoj terapiji kod hipertenzivnih pacijenata:

- smanjuje hipertrofiju leve komore;
- ne dovodi do promena u metabolizmu lipida: triglicerida, LDL-holesterola i HDL-holesterola;
- ne menja metabolizam glukoze čak ni kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom. Normalizacija krvnog pritiska i značajna redukcija mikroalbuminurije su zabeleženi nakon produžene primene kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom.

Na kraju, istovremena primena indapamida sa drugim antihipertenzivima (beta-blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala, ACE inhibitorima) dovodi do poboljšane kontrole hipertenzije sa većim procentom odgovora na terapiju, nego kod primene samo jednog antihipertenziva.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Indapamid se brzo i kompletno resorbuje nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije leka u krvi se postižu nakon 1-2 sata.

Distribucija

Indapamid se koncentriše u eritrocitima; 79% se vezuje za proteine plazme i za eritrocite. Zbog njegove izražene liposolubilnosti dolazi do preuzimanja leka u glatki mišić krvnog suda.

Metabolizam

Nakon oralne primene pojedinačne doze leka, 70% se eliminiše preko bubrega, a 23% preko gastrointestinalnog trakta. Indapamid se metaboliše u značajnom procentu, i 7% nepromenjenog leka naći će se u urinu tokom 48 sati nakon oralne primene. Poluvreme eliminacije (β faza) je približno 15-18 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Indapamid nije pokazao mutagena i karcinogena svojstva tokom ispitivanja.

Najveće oralne doze primenjene na različitim životinjskim vrstama (40 do 8000 puta veće od terapijskih) pokazale su pojačanje diuretskih karakteristika indapamida. Glavni simptomi trovanja tokom akutnih studija toksičnosti u kojima je indapamid primenjen intravenski ili intraperitonealno su bili povezani sa farmakološkim dejstvom indapamida odnosno bradipnejom i perifernom vazodilatacijom.

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale embriotoksičnost i teratogenost.

Nije zapaženo oštećenje fertiliteta ni kod ženki ni kod mužjaka pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Povidon K 30
- Krosopovidon
- Magnezijum-stearat

- Natrijum-laurilsulfat
- Talk

Film (obloga) tablete:

- Hipromeloza 3cP
- Makrogol 6000
- Talk
- Titan-dioksid C.I.77891 (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, u cilju zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister koji sadrži 15 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 15 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put b.b., Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01479-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.10.1993.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.04.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2022.