

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Indapamid SR Pliva
1,5 mg, tableta s produženim oslobađanjem
indapamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta s produženim oslobađanjem sadrži 1,5 mg indapamida.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produženim oslobađanjem.

Indapamid SR Pliva 1,5 mg tablete su okrugle, bikovenksne, bijele ili skoro bijele tablete s produženim oslobađanjem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Esencijalna hipertenzija.

4.2 Doziranje i način primjene

Oralna primjena.

Jedna tableta tokom 24 sata, po mogućnosti ujutro, koju treba progutati cijelu s vodom i ne žvakati.

U većim dozama antihipertenzivno djelovanje indapamida nije pojačano, ali je pojačano saluretičko djelovanje.

Stariji

Kod starijih osoba je važno da su vrijednosti plazmatskog kreatinina odgovarajuće u odnosu na dob, težinu i spol. Indapamid se može dati starijim bolesnicima kod očuvane ili minimalno oštećene bubrežne funkcije.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Kod teškog oštećenja jetrene funkcije liječenje indapamidom je kontraindicirano.

Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

Kod teškog bubrežnog zatajenja (klirens kreatinina <30 mL/min), liječenje indapamidom je kontraindicirano. Tiazidi i tiazidima slični diuretici su u potpunosti učinkoviti samo kod normalne ili minimalno oštećene bubrežne funkcije.

Djeca i adolescenti

Indapamid se ne preporučuje davati djeci i adolescentima zbog manjka podataka o sigurnosti i učinkovitosti kod tih dobnih skupina.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost indapamid, na druge sulfonamide ili na bilo koji od sastojaka lijeka
- Teško oštećenje bubrega
- Hepatička encefalopatija ili teško oštećenje jetrene funkcije
- Hipokalijemija

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Posebna upozorenja

Kod oštećenja jetrene funkcije, diuretici srodni tiazidnim diureticima mogu izazvati hepatičku encefalopatiju. Ukoliko se to dogodi, mora se prekinuti primjena diuretika.

Posebne mjere opreza kod upotrebe

Ravnoteža vode i elektrolita:

Natrij u plazmi:

Mora se izmjeriti prije započinjanja liječenja, a nakon toga u redovnim vremenskim razmacima. Svako diuretsko liječenje može izazvati hiponatrijemiju, ponekad s vrlo ozbiljnim posljedicama. Pad natrija u plazmi u početku može biti asimptomatski i zbog toga je neophodno redovno praćenje, i može biti još češći kod starijih bolesnika i bolesnika sa cirozom jetre (vidi poglavlja 4.8 i 4.9).

Kalij u plazmi:

Pomanjkanje kalija s hipokalijemijom je najveći rizik kod tiazidnih i srodnih diuretika. Rizik pojave hipokalijemije (< 3.4 mmol/l) se mora spriječiti u određenim populacijama visokog rizika, tj. kod starijih osoba, pothranjenih osoba i/ili osoba na terapiji s više lijekova, bolesnika s cirozom jetre s edemima i ascitesom, bolesnika s bolesti koronarnih arterija i bolesnika sa zatajivanjem srca. U tim slučajevima, hipokalijemija povećava srčanu toksičnost preparata digitalisa i rizik od aritmija.

Rizik također postoji kod osoba s dugim QT intervalom, bilo da mu je uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalijemija, kao i bradikardija, su tada predisponirajući faktori za pojavu jakih aritmija, posebno, potencijalno fatalnih *torsades de pointes*.

Češće praćenje kalija u plazmi je potrebno u svim gore navedenim slučajevima. Prvo mjerenje kalija u plazmi treba provesti tokom prvog tjedna nakon započinjanja liječenja.

Otkrivanje hipokalijemije zahtijeva njenu korekciju.

Kalcij u plazmi:

Tiazidni i srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija u urinu i izazvati lagano i prolazno povišenje kalcija u plazmi. Jasna hiperkalcijemija može biti posljedica pretnodno neprepoznatog hiperparatiroidizma. Liječenje treba prekinuti prije ispitivanja funkcije paratiroidne žlijezde.

Glukoza u krvi:

Praćenje glukoze u krvi je važno kod dijabetičara, posebno ako je prisutna hipokalijemija.

Mokraćna kiselina:

Sklonost napadajma uloga može biti povećana kod hiperuricemičnih bolesnika.

Bubrežna funkcija i diuretici:

Tiazidni i srodni diuretici su u potpunosti učinkoviti samo kad je bubrežna funkcija normalna ili samo minimalno oštećena (kreatinin u plazmi ispod razina reda 25 mg/l, tj. 220 μmol/l kod odraslih osoba). Kod starijih osoba, ovaj kreatinin u plazmi se mora podesiti u odnosu na dob, tjelesnu težinu i spol.

Hipovolemija, kao posljedica gubitka vode i natrija izazvanog diuretikom na početku liječenja uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može dovesti do povećanja ureje u krvi i kreatinina u plazmi. Ova prolazno oštećenje bubrežne funkcije nije značajno kod osoba s normalnom bubrežnom funkcijom ali može pogoršati već postojeće oštećenje bubrežne funkcije.

Sportaši:

Sportašima treba napomenuti činjenicu da ovaj lijek sadrži aktivni sastojak koji može izazvati pozitivni nalaz doping testa.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom *Lapp* laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju

Litij:

Povećanje litija u plazmi sa znakovima predoziranja, kao kod prehrane bez soli (smanjeno izlučivanje litija u urinu). Međutim, ako je potrebna primjena diuretika, potrebno je pažljivo praćenje litija u plazmi i podešavanje doze.

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza kod primjene

Lijekovi koji mogu izazvati torsades de pointes:

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

Povećani rizik od ventrikularnih aritmija, posebno *torsades de pointes* (hipokalijemija je faktor rizika). Treba pratiti pojavu hipokalijemije i ako je potrebno korigirati je prije uvođenja ove kombinacije. Klinički, treba pratiti elektrolite u plazmi i EKG. *Poželjno je koristiti supstance koje nemaju nedostatak da izazivaju torsades de pointes u prisutnosti hipokalijemije.*

NSAIDi. (sistemnim načinom primjene) uključujući COX-2 selektivne inhibitore, velike doze salicilne kiseline (≥ 3 g/dnevno):

Moguće smanjenje antihipertenzivnog djelovanja indapamida. Rizik od akutnog zatajenja bubrega kod dehidriranih bolesnika (smanjena glomerularna filtracija). Treba hidrirati bolesnika; i pratiti bubrežnu funkciju na početku liječenja.

Inhibitori enzima konvertaze angiotenzina (ACE inhibitori):

Rizik od nagle hipotenzije i/ili akutnog zatajenja bubrega kod započinjanja liječenja ACE inhibitorom se pojavljuje ako je prisutno već postojeće pomanjkanje natrija (posebno kod bolesnika sa stenozom bubrežnih arterija).

Kod hipertenzije, ako je prethodno liječenje diureticima izazvalo pomanjkanje natrija, potrebno je:

- ili prekinuti primjenu diuretika 3 dana prije započinjanja liječenja s ACE inhibitorom, i ponovno započeti hipokalijemijski diuretik ako je potrebno;
- ili dati niske početne doze ACE inhibitora i postepeno povećavati dozu.

Kod kongestivnog zatajivanja srca, započeti s vrlo niskom dozom ACE inhibitora, ako je moguće, nakon smanjenja doze istovremeno primjenjivanog hipokalijemijskog diuretika.

U svim slučajevima, treba pratiti bubrežnu funkciju (kreatinin u plazmi) tokom prvih tjedana liječenja ACE inhibitorom.

Drugi spojevi koji izazivaju hipokalijemiju: amfotericin B (IV), gluko- i mineralo-kortikoidi (sistemni način primjene), tetrakosaktid, stimulirajući laksativi:

Povećani rizik od hipokalijemije (dodatno djelovanje). Praćenje kalija u plazmi i korekcija ako je potrebno. Ovo se posebno mora imati na umu u slučaju istovremenog liječenja digitalisom. Treba koristiti ne-stimulirajuće laksative.

Baklofen:

Povećano antihipertenzivno djelovanje. Treba hidrirati bolesnika, pratiti bubrežnu funkciju kod započinjanja liječenja.

Preparati digitalisa:

Hipokalijemija koja predisponira toksična djelovanja digitalisa. Potrebno je praćenje kalija u plazmi i EKG, te, ako je potrebno, prilagođavanje liječenja.

Kombinacije koje treba uzeti u obzir:

Diuretici koji štete kalij (amilorid, spironolakton, triamteren):

Iako su racionalne kombinacije korisne kod nekih bolesnika, ipak se može pojaviti hipokalijemija ili hiperkalijemija (posebno kod bolesnika sa zatajenjem bubrega i dijabetesom). Treba pratiti kalij u plazmi i EKG i, ako je potrebno, promijeniti lijek.

Metformin:

Povećani rizik od acidoze izazvane metforminom zbog mogućnosti funkcionalnog zatajenja bubrega povezanog s diureticima i posebno s loop diureticima. Metformin se ne koristi kad kreatinin u plazmi premašuje 15 mg/l (135 μ mol/l) kod muškaraca i 12 mg/l (110 μ mol/l) kod žena.

Jodni kontrastni mediji:

Ako je prisutna dehidracija izazvana diureticima, povećan je rizik od akutnog bubrežnog zatajenja, posebno kad se koriste velike doze jodnih kontrastnih medija. Treba provesti rehidraciju prije primjene jodnog spoja.

Antidepresivi srodni imipraminu, neuroleptici:

Povećano antihipertenzivno djelovanje i povećani rizik od ortostatske hipotenzije (dodatno djelovanje).

Kalcij (soli):

Rizik od hiperkalcemije koji proizlazi iz smanjenog uklanjanja kalcija u urin.

Ciklosporin, takrolimus:

Rizik od povećanog kreatinina u plazmi bez ikakve promjene u razinama ciklosporina u cirkulaciji, čak i u odsutnosti pomanjkanja vode/natrija.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemski način primjene):

Umanjeno antihipertenzivno djelovanje (zadržavanje vode/natrija zbog kortikosteroida).

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

U pravilu, primjenu diuretika treba izbjegavati kod trudnica i ne koristiti ih nikad za liječenje fiziološkog edema u trudnoći. Diuretici mogu izazvati fetoplacentalnu ishemiju, uz rizik smanjenog rasta fetusa.

Dojenje

Dojenje nije preporučljivo (indapamid se izlučuje u majčinom mlijeku).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada mašinama

Indapamid ne utječe na budnost ali se mogu pojaviti različite reakcije povezane sa smanjenjem krvnog tlaka u pojedinačnim slučajevima, posebno na početku liječenja ili kad se doda još jedan antihipertenzivni lijek. Kao posljedica toga, sposobnost upravljanja vozilima i mašinama može biti smanjena.

4.8 Nuspojave

Većina nuspojava koje se odnose na kliničke ili laboratorijske parametre je ovisna o dozi.

Nuspojave razvrstane po učestalosti možemo klasificirati kao:

Vrlo česte >1/10 (>10 %); česte >1/100 i < 1/10 (>1% i < 10 %); manje česte >1/1000 i < 1/100 (>0,1% i < 1 %); rijetke >1/10000 i < 1/1000 (>0,01% i < 0,1 %) te vrlo rijetke < 1/10000 (< 0,01 %)

Diuretici srodni tiazidima, uključujući indapamid, mogu izazvati slijedeće nuspojave:

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Vrlo rijetko: trombocitopenija, leukopenija, agranulocitoza, aplastična anaemija, hemolitička anaemija.

Poremećaji imunološkog sistema:

Reakcije preosjetljivosti koje su se manifestirale uglavnom na koži kod bolesnika koji su već imali predisponirajuće faktore za alergijske i astmatične reakcije.

Poremećaji nervnog sistema:

Rijetko: vrtoglavica, umor, glavobolja, parestezije.

Srčani poremećaji:

Vrlo rijetko: aritmija,

Krvožilni poremećaji:

Vrlo rijetko: hipotenzija.

Poremećaji probavnog sistema:

Rijetko: mučnina, zatvor, suhoća usta.

Vrlo rijetko: pankreatitis.

Poremećaji jetre i žuč:

U slučaju jetrene insuficijencije, postoji mogućnosti pojave hepatičke encefalopatije (vidi poglavlje 4.3 i 4.4).

Vrlo rijetko: nenormalna funkcija jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: makulopapularni osip.;

Manje često: purpura.

Moguće pogoršanje već postojećeg diseminiranog lupusa erythematosusa.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: umor.

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Vrlo rijetko: Hiperkalcijemija.

Nepoznato: tokom kliničkih ispitivanja, hipokalijemija (kalij u plazmi <3,4 mmol/l) je uočena kod 10 % bolesnika i < 3,2 mmol/l kod 4 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja, srednji pad kalija u plazmi je bio 0,23 mmol/l.

Pomanjkanje kalija s hipokalijemijom, posebno opasno u određenim populacijama visokog rizika (vidi poglavlje 4.4).

Hiponatrijemija s hipovolemijom odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak kloridnih iona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: učestalost i stupanj ovih nuspojava su niski.

Povećanje mokraćne kiseline u plazmi i glukoze u krvi tokom liječenja: pogodnost ovih diuretika se mora vrlo pažljivo procijeniti kod bolesnika s ulozima i dijabetesom.

4.9 Predoziranje

Utvrđeno je da indapamid nije toksičan u dozi do 40 mg, tj. dozi 27 puta većoj od terapijske doze. Znakovi akutnog trovanja mogu prije svega biti u obliku poremećaja vode/elektrolita (hiponatremija, hipokalijemija).

Simptomi

Klinički, postoji mogućnost mučnine, povraćanja, hipotenzije, grčeva, vrtoglavice, pospanosti, konfuzije, poliurije ili oligurije moguće do točke anurije (zbog hipovolemije).

Liječenje

Početne mjere uključuju brzo uklanjanje progutane supstance ispiranjem želuca i/ili primjenom aktivnog ugljena, nakon čega se provodi uspostavljanje ravnoteže vode i elektrolita na normalu u specijaliziranom centru.

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

C03BA11 - Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sistem; Diuretici; Diuretici niskog praga, isključujući tiazide; Sulfonamidi, čisti.

Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom, farmakološki srodan tiazidskim diureticima, koji djeluje inhibirajući reapsorpciju natrija u segmentu kortikalnog razrjeđenja. Indapamid povećava izlučivanje natrija i klorida u urinu i, u manjoj mjeri, izlučivanje kalija i magnezija, čime povećava količinu urina i ima antihipertenzivno djelovanje.

Faze II i III istraživanja korištenjem monoterapije su dokazale da antihipertenzivno djelovanje traje 24 sata. Ono je bilo prisutno kod doza kod kojih je diuretičko djelovanje bilo blagog intenziteta.

Antihipertenzivno djelovanje indapamida je povezano s poboljšanjem arterijskog odgovora i smanjenjem arterijskog i ukupnog perifernog otpora.

Indapamid smanjuje ventrikularnu hipertrofiju.

Tiazidni i srodni diuretici imaju plato terapijskog djelovanja iznad određene doze, dok se nuspojave nastavljaju povećavati. Doza se ne smije povećavati ako liječenje nije učinkovito.

Također je dokazano, u kratkoročnim, srednjoročnim i dugoročnim ispitivanjima na hipertenzivnim bolesnicima, da indapamid:

- ne ometa metabolizam lipida: triglicerida, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola;
- ne ometa metabolizam ugljikohidrata, čak niti kod hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Dio otpuštenog indapamida se brzo i u potpunosti apsorbira putem probavnog sistema. Unos hrane lagano ubrzava apsorpciju, ali nema uticaja na količinu apsorbiranog lijeka. Vršna koncentracija u serumu nakon jednokratne doze se postiže oko 12 sati nakon primjene, a ponovljenom primjenom se smanjuju razlike koncentracija u serumu između 2 doze. Postoji varijabilnost između pojedinaca.

Distribucija

Vezivanje indapamida na proteine u plazmi je 79%. Poluvrijeme uklanjanja iz plazme je 14 do 24 sata (prosječno 18 sati). Stalna koncentracija se postiže nakon 7 dana. Ponovljena primjena ne dovodi do akumuliranja lijeka.

Metabolizam

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

Osobe s visokim rizikom

Farmakokinetički parametri se ne mijenjaju kod bolesnika sa zatajenjem bubrega.

5.3 Neklinički podaci o neškodljivosti

Najviše doze primijenjene oralno na različitim životinjskim vrstama (doze 40 do 8000 puta više od terapijske doze) su pokazale egzacerbaciju diuretskih osobina indapamida. Glavni simptomi trovanja tokom ispitivanja akutne toksičnosti indapamida primijenjenog intravenski ili intraperitonealno su bili povezani s farmakološkim djelovanjem indapamida, tj. bradipnejom i periferalom vazodilatacijom. Ispitivanje mutagenih i karcinogenih osobina indapamida je dalo negativne rezultate.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza monohidrat
kopovidon
hipromeloza
magnezij stearat
silicij dioksid, koloidni, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

PVC/Al blister; 3 blistera, svaki sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem.

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. Naziv i adresa proizvođača

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb, Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb, Hrvatska

Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet

PLIVA d.o.o. Sarajevo
Trg heroja 10, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet

04-07.2-2039/12 od 20.11.2012.

9. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka

Mart, 2012

