

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Dipam 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 Dipam 1,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem sadrži 144,22 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Bijela do gotovo bijela, okrugla bikonveksna tableta dimenzija 4,20 mm x 8,00 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Dipam je indiciran u liječenju esencijalne hipertenzije u odraslih.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Pri povećanju doze indapamida ne pojačava se antihipertenzivni učinak već se samo pojačava saluretički učinak.

##### Posebne populacije

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

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

Tiazidi i njima srodni diuretici potpuno su učinkoviti jedino kad je bubrežna funkcija normalna ili tek neznatno oštećena.

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

Kod teškog oštećenja funkcije jetre, liječenje indapamidom je kontraindicirano.

*Starije osobe (vidjeti dio 4.4.)*

U starijih osoba pri određivanju razine kreatinina u plazmi potrebno je uzeti u obzir dob, tjelesnu težinu i spol. Starije osobe smiju uzimati indapamid kada im je bubrežna funkcija normalna ili tek neznatno oštećena.

### *Pedijatrijska populacija*

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

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Jednu tabletu uzeti svaka 24 sata, najbolje ujutro, progutati cijelu s čašom vode, bez žvakanja.

### **4.3. Kontraindikacije**

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

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod oštećenja funkcije jetre, tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu uzrokovati hepatičku encefalopatiju koja može preći u hepatičnu komu, osobito u slučaju neuravnoteženosti elektrolita. U tom slučaju, mora se odmah prekinuti primjena diuretika.

#### *Fotosenzibilnost*

Opisani su slučajevi fotosenzibilnih reakcija povezani s primjenom tiazida i tiazidima srodnih diuretika (vidjeti dio 4.8.). Ako se reakcija fotosenzibilnosti pojavi tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. U slučaju da se ponovno liječenje diuretikom smatra neophodnim, potrebno je zaštititi dijelove kože izložene suncu ili umjetnom UVA svjetlu.

#### Mjere opreza pri uporabi

##### Ravnoteža vode i elektrolita:

- Razina natrija u plazmi:

Razina natrija mora se odrediti prije početka liječenja, te redovito tijekom liječenja.

Svako liječenje diureticima može uzrokovati hiponatremiju, katkad s vrlo ozbiljnim posljedicama. Hiponatremija 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 u početku može biti asimptomatsko, stoga je ključno redovito praćenje. Određivanje razine natrija mora biti učestalije u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom (vidjeti dijelove 4.8. i 4.9.).

- Razina kalija u plazmi:

Deplecija kalija s hipokalemijom predstavlja glavni rizik kod primjene tiazidnih diuretika i tiazidima srodnih diuretika. Hipokalemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Zabilježeni su slučajevi rabdmiolize, uglavnom u kontekstu ozbiljne hipokalemije. Rizik pojave hipokalemije (< 3,4 mmol/l) potrebno je spriječiti u nekih visokorizičnih skupina pacijenata, poput starijih osoba, pothranjenih bolesnika i/ili bolesnika koji uzimaju više lijekova, bolesnika s cirozom jetre s edemom i ascitesom, koronarnih bolesnika i onih sa zatajenjem srca. U ovim slučajevima hipokalemija povećava kardijalnu toksičnost spojeva digitalisa i rizik od pojave aritmije.

Kod osoba s dugim QT intervalom također postoji povećani rizik ovih pojava, bilo da je uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalemija i bradikardija predstavljaju predisponirajući faktor za nastup teških aritmija, osobito potencijalno fatalnih *torsades de pointes*.

U svim gore navedenim slučajevima potrebno je učestalije određivanje razine kalija u plazmi. Prvo mjerenje mora se obaviti tijekom prvog tjedna liječenja. Ako se utvrdi hipokalemija, 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).
- Razina kalcija u plazmi:  
Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom i uzrokovati blago i prolazno povećanje razina kalcija u plazmi. Znatno povišenje razine kalcija može biti povezano s nedijagnostičiranim hiperparatireoidizmom. U takvim slučajevima liječenje se mora prekinuti prije ispitivanja funkcije paratireoidne žlijezde.

#### Glukoza u krvi

Kontrola glukoze u krvi važna je kod dijabetičara, osobito ako je prisutna hipokalemija.

#### Mokraćna kiselina

U hiperuricemičnih bolesnika povećana je sklonost napadima gihta.

#### Bubrežna funkcija i diuretici

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici u potpunosti su djelotvorni samo kad je bubrežna funkcija normalna ili samo blago oštećena (razina kreatinina manja od približno 25 mg/l, odnosno 220  $\mu$ mol/l u odraslih osoba). Kod određivanja razine kreatinina u plazmi starijih osoba potrebno je uzeti u obzir dob, tjelesnu težinu i spol bolesnika.

Hipovolemija, kao posljedica gubitka vode i natrija uzrokovana diuretikom na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može uzrokovati povećanje razine ureje u krvi i kreatinina u plazmi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema posljedica kod pojedinaca s normalnom bubrežnom funkcijom, međutim može pogoršati prethodno postojeću bubrežnu insuficijenciju.

#### Sportaši

Za sportaše je važno da ovaj lijek sadrži djelatnu tvar koja može dati pozitivnu reakciju u doping testovima.

#### 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 akutnu pojavu smanjene oštine vida ili bol u oku i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana nakon početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili peniciline.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Dipam 1,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem sadrže 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

Istodobne primjene koje se ne preporučuju:

##### **Litij:**

Povišena razina litija u plazmi uz znakove predoziranja, npr. pri dijete sa smanjenim unosom soli (smanjeno izlučivanje litija mokraćom). Ako je liječenje diureticima ipak neophodno, potrebno je pažljivo praćenje razine litija u plazmi i prilagođavanje doze.

Istodobne primjene koje zahtijevaju oprez:

**Lijekovi koji mogu izazvati torsades de pointes kao što su, ali nisu ograničeni na:**

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

Budući da postoji povećan rizik od ventrikularnih aritmija, osobito *torsades de pointes* (hipokalemija je rizični faktor), prije uvođenja ovih kombinacija potrebno je provjeriti razine kalija i korigirati ih prema potrebi, te pratiti kliničku sliku, elektrolite u plazmi i EKG.

*Potrebno je izbjegavati lijekove koji pokazuju sklonost izazivanju torsades de pointes u prisutnosti hipokalemije.*

**Nesteroidni antireumatici (za sustavnu primjenu) uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2, visoke doze acetilsalicilne kiseline ( $\geq 3\text{g/dan}$ ):**

Moguće smanjenje antihipertenzivnog učinka indapamida.

Rizik od akutnog bubrežnog zatajenja postoji kod dehidriranih bolesnika (zbog smanjene glomerularne filtracije). Potrebno je hidrirati bolesnika i pratiti bubrežnu funkciju od početka liječenja.

**Inhibitori konvertaze angiotenzina (ACE-inhibitori):**

Rizik od nagle hipotenzije i/ili akutnog zatajenja bubrega na početku liječenja inhibitorom konvertaze angiotenzina pojavljuje se ako već postoji manjak natrija (osobito u osoba sa stenozom bubrežne arterije).

U bolesnika s esencijalnom hipertenzijom, kod kojih je prethodno liječenje diuretikom moglo izazvati gubitak natrija, potrebno je:

- prekinuti liječenje diuretikom 3 dana prije uvođenja ACE-inhibitora, te po potrebi ponovno uvesti diuretik s hipokalemijskim djelovanjem
- ili dati niske početne doze ACE-inhibitora i vrlo postupno povećavati dozu

U bolesnika sa zatajenjem srca, liječenje treba započeti s vrlo malom dozom ACE-inhibitora, eventualno tek nakon smanjenja doze već uvedenoga hipokalemijskoga diuretika.

U svih bolesnika potrebno je pratiti bubrežnu funkciju (razinu kreatinina u plazmi) tijekom prvih tjedana liječenja ACE-inhibitorom.

**Ostali lijekovi koji uzrokuju hipokalemiju: amfotericin B (i.v.), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (za sustavnu primjenu), tetrakozaktid, stimulirajući laksativi:**

Povećavaju rizik hipokalemije (aditivni učinak).

Mora se pratiti, i po potrebi korigirati razina kalija u plazmi. Poseban oprez je potreban u slučaju istodobnog liječenja srčanim glikozidima. Ne smiju se primjenjivati stimulirajući laksativi.

**Baklofen:**

Pojačan antihipertenzivni učinak.

Potrebno je hidrirati bolesnika i pratiti bubrežnu funkciju na početku liječenja.

**Pripravci digitalisa:**

Hipokalemija i/ili hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za toksični učinak digitalisa.

Potrebno je pratiti razine kalija i magnezija u plazmi i obavljati EKG, te ako je potrebno, prilagoditi liječenje.

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:

**Alopurinol:**

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

Istodobne primjene koje je potrebno razmotriti:

**Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren):**

Ove racionalne i u nekih bolesnika korisne kombinacije ne isključuju mogućnost nastanka hipokalemije ili hiperkalemije (osobito u bolesnika sa zatajenjem bubrega ili šećernom bolešću).

Potrebno je pratiti razinu kalija u plazmi i EKG, te eventualno revidirati liječenje.

**Metformin:**

Povećan je rizik nastanka laktacidoze uzrokovane metforminom zbog mogućeg funkcionalnog bubrežnog zatajenja povezanog s diureticima, osobito s diureticima Henleove petlje. Metformin se ne smije primjenjivati kada kreatinin u plazmi premašuje 15 mg/l (135 µmol/l) kod muškaraca i 12 mg/l (110 µmol/l) kod žena.

**Jodirano kontrastno sredstvo:**

U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećani rizik pojave akutnog bubrežnog zatajenja, naročito ako se upotrebljavaju visoke doze jodiranog kontrastnog sredstva. Pacijenta se mora rehidrirati prije primjene jodiranog sredstva.

**Antidepresivi imipraminskog tipa (triciklici), neuroleptici:**

Povećani antihipertenzivni učinak i povećani rizik od ortostatske hipotenzije (dodatno djelovanje).

**Kalcij (soli):**

Rizik od hiperkalcemije zbog smanjene eliminacije kalcija urinom.

**Ciklosporin, takrolimus:**

Rizik od povećanih razina kreatinina u plazmi bez promjene cirkulirajućih razina ciklosporina, čak i ako ne postoji deplecija vode i natrija.

**Kortikosteroidi, tetrakozaktid (u sustavnoj primjeni):**

Smanjen antihipertenzivni učinak (zadržavanje vode i soli izazvano kortikosteroidima).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni indapamida u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća).

Produljena izloženost tiazidu tijekom trećeg tromjesečja trudnoće može smanjiti volumen plazme kod 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 mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Dipam tijekom trudnoće.

#### Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mlijeko. Moguća je i pojava preosjetljivosti na derivate sulfonamida i hipokalemija.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

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

Primjena indapamida se ne preporučuje tijekom dojenja.

#### Plodnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su 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 pojedinim slučajevima mogu javiti razne reakcije povezane s padom tlaka, osobito na početku liječenja ili kad se doda drugi antihipertenzivni lijek.

Zbog toga sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti smanjena.

### **4.8. Nuspojave**

#### a) Sažetak sigurnosnog profila

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

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

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Agranulocitoza	Vrlo rijetko
	Aplastična anemija	Vrlo rijetko
	Hemolitička anemija	Vrlo rijetko
	Leukopenija	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalijemija (vidjeti dio 4.4.)	Često
	Hiponatremija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često
	Hipokloremija	Rijetko
	Hipomagnezijemija	Rijetko
	Hiperkalcemija	Vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Vrtoglavica	Rijetko
	Umor	Rijetko
	Glavobolja	Rijetko

	Parestezija	Rijetko
	Sinkopa	Nepoznato
Poremećaji oka	Miopija	Nepoznato
	Zamagljen vid	Nepoznato
	Oštećenje vida	Nepoznato
	Akutni glaukom zatvorenog kuta	Nepoznato
	Efuzija žilnice	Nepoznato
Srčani poremećaji	Aritmija	Vrlo rijetko
	<i>Torsade de pointes</i> (potencijalno s fatalnim ishodom) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija	Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje	Manje često
	Mučnina	Rijetko
	Konstipacija	Rijetko
	Suha usta	Rijetko
	Pankreatitis	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Abnormalna funkcija jetre	Vrlo rijetko
	Mogući nastanak hepatične encefalopatije u slučaju hepatične insuficijencije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)	Nepoznato
	Hepatitis	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Reakcije preosjetljivosti	Često
	Makulopapularni osip	Često
	Purpura	Manje često
	Angioedem	Vrlo rijetko
	Urtikarija	Vrlo rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	Vrlo rijetko
	Moguće pogoršanje postojećeg akutnog diseminiranog eritematoznog lupusa	Nepoznato
	Reakcije fotosjetljivosti (vidjeti dio 4.4.)	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Zatajenje bubrega	Vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	Nepoznato
	Slabost mišića	Nepoznato
	Mialgija	Nepoznato
	Rabdomioliza	Nepoznato
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.)	Nepoznato
	Povišena razina mokraćne kiseline u krvi (vidjeti dio 4.4.)	Nepoznato
	Povišena razina jetrenih enzima	Nepoznato

#### 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 tj. doze koja je 27 puta veća od terapijske. Znakovi akutnog trovanja u prvom se redu manifestiraju poremećajem ravnoteže vode i elektrolita u organizmu (hiponatremija, hipokalemija), a klinički se očituju kao: mučnina, povraćanje, hipotenzija, grčevi, vrtoglavica, omamljenost, konfuzija, poliurija ili oligurija sve do anurije (zbog hipovolemije).

#### Zbrinjavanje

Početne mjere moraju uključivati brzu eliminaciju uzetog lijeka (uzetih lijekova) ispiranjem želuca i/ili davanjem aktivnog ugljena, a zatim uspostavljanje normalne ravnoteže vode i elektrolita u specijaliziranoj 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 tako da inhibira reapsorpciju natrija u kortikalnom dilucijskom segmentu. Povećava izlučivanje natrija i klorida i u manjoj mjeri izlučivanje kalija i magnezija mokraćom, te time povećava izlučivanje urina ostvarujući tako antihipertenzivni učinak.

#### Farmakodinamički učinci

Antihipertenzivni učinak indapamida povezan je s povećanjem arterijske popustljivosti (smanjenjem arterijskoga tonusa) te smanjenjem arteriolarnoga i ukupnoga perifernog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Tiazidi i tiazidima srodni diuretici povećanjem iznad određene doze ne pokazuju porast antihipertenzivnog učinka, dok nuspojave i dalje postaju sve izrazitije. Stoga se doza ne smije povećavati ako liječenje nije djelotvorno.

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

- ne utječe na metabolizam masti: triglicerida, LDL-kolesterola ni HDL-kolesterola;
- ne utječe na metabolizam ugljikohidrata čak ni u dijabetičara.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja faze II i faze III u kojima je indapamid primjenjivan u monoterapiji pokazala su antihipertenzivni učinak koji traje 24 sata, pri dozama pri kojima je diuretski učinak bio blag.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Dipam je tableta s produljenim oslobađanjem, koje 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 serumski koncentracija lijeka nakon jednokratne doze postiže se 12 sati nakon uzimanja lijeka, a ponovljena doza smanjuje variranje serumske koncentracije između dviju doza.

Postoje intraindividualne razlike.

### Distribucija

Vežanje indapamida na bjelančevine plazme iznosi 79 %.

Dinamička ravnoteža se postiže nakon 7 dana.

Višekratne doze ne dovode do nakupljanja lijeka.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi od 14 do 24 sata (prosječno 18 sati).

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

### Osobe s visokim rizikom

Farmakokinetički parametri ne mijenjaju se u bolesnika sa zatajenjem bubrega.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Indapamid nije pokazao mutagena i kancerogena svojstva u ispitivanjima.

Najveće doze koje su peroralno davane životinjama raznih vrsta (40 do 8000 puta veće od terapijskih doza) pokazale su pojačano diuretsko djelovanje indapamida.

Glavni simptomi trovanja u ispitivanjima akutne toksičnosti indapamida primijenjenog intravenski ili intraperitonealno bili su povezani s farmakološkim učincima indapamida, npr. javile su se bradipneja i periferna vazodilatacija.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala embriotoksičnost ni teratogenost.

Plodnost nije oštećena u mužjaka i ženki štakora.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra:

laktoza hidrat

škrob, prethodno geliran

hipromeloza

silicijev dioksid, koloidni

magnezijev stearat

#### Ovojnica:

Hipromeloza 6cp

makrogol 6000

titanijev dioksid (E171)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

30 (3x10) tableta u (PVC/Al) blisteru, u kutiji.

60 (6x10) tableta u (PVC/Al) blisteru, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

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

HR-H-468686971

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12. svibnja 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. lipnja 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02. studenoga 2021.