

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Rawel SR – Равел СР 1,5 mg филм-обложени таблети со продолжено ослободување

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета со продолжено ослободување содржи 1,5 mg индапамид.

Екципиенс: 92,7 mg лактоза монохидрат по таблета.

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета со продолжено ослободување.

Бела, округла, благо биконвексна таблета.

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1 Терапевтски индикации

Есенцијална хипертензија.

### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Перорална употреба.

Се препорачува земање на една таблета дневно, најдобро наутро. Треба да се проголта цела со вода и да не се цвака.

При повисоки дози, не настанува зголемување на антихипертензивното дејство на индапамид, но се зголемува екскрецијата на сол (салуретичен ефект).

Постари пациенти (погледнете во точка 4.4):

Кај постарите пациенти, плазма креатининот мора да се прилагоди во согласност со возраста, телесната тежина и полот. Постарите пациенти може да употребуваат Равел СР само кога функцијата на бубрезите им е нормална или само минимално оштетена.

Бубрежна слабост (погледнете во точките 4.3 и 4.4):

Контраиндицирана е употребата на овој лек при тешка бубрежна слабост (креатинин клиренс помал од 30 ml/min).

Тиазидните диуретици, како и останатите диуретици слични на нив, се целосно ефикасни само кога бубрежната функција е нормална или минимално оштетена.

Пациенти со хепатални заболувања (погледнете во точките 4.3 и 4.4):

При тешки хепатални заболувања, третманот е контраиндициран.

Деца и адолесценти:

Не се препорачува употреба на Равел СР кај деца и адолесценти поради тоа што не постојат доволно податоци за неговата безбедност и ефикасност.

### 4.3 Контраиндикации



- Преосетливост на индапамид, на некои други сулфонамиди или на некоја од помошните состојки на лекот.
- Тешка бубрежна слабост.
- Хепатална енцефалопатија или тешко оштетување на функцијата на црниот дроб.
- Хипокалемија.

#### 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

##### *Посебни предупредувања*

Кај пациентите на кои им е нарушена функцијата на црниот дроб, тиазидните диуретици може да предизвикаат хепатална енцефалопатија, што може да прогресира до хепатална кома особено во случај на нарушена електролитна рамнотежа. Доколку дојде до ова, мора веднаш да се прекине администрацијата на диуретикот.

##### Фотосензитивност

При употреба на тиазиди и тиазидни диуретици, беа забележани случаи на фотосензитивни реакции (погледнете во точка 4.8). Ако за време на терапијата се појави фотосензитивна реакција, се препорачува прекин на третманот. Во случај да е неопходно повторно започнување на терапијата со индапамид, се препорачува да се заштитат изложените делови на сонце или на вештачка UVA.

##### Екципиенси

Овој медицински производ содржи лактоза. Според тоа, пациентите со ретки херeditарни проблеми на интолеранција на галактоза, Lарр лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

##### *Посебни предупредувања за употреба*

##### Рамнотежа на вода и електролити

###### *Натриум во плазмата*

Диуретиците може да предизвикаат хипонатремија, понекогаш со многу сериозни последици. Пред започнување на терапијата и редовно за време на третманот, потребно е да се следи нивото на натриум во плазмата. На почетокот, падот на нивото на натриум во плазмата може да биде асимптоматски, па според тоа неопходно е редовно следење. Кај постарите и циротичните пациенти, потребно е дури и почесто следење на состојбата (погледнете во точките 4.8 и 4.9). Хипонатремија со хиповолемија можат да бидат причина за дехидрација и ортостатска хипотензија. Последователното губење на хлоридните јони може да доведе до секундарна компензаторна метаболичка алкалоза: инциденцата и степенот на овој ефект се благи.

###### *Калиум во плазмата*

Главен ризик при третманот со тиазиди и диуретици од групата на тиазиди е намалувањето на калиумот со хипокалемија. Хипокалемијата може да предизвика мускулни нарушувања. Пријавени се случаи на рабдомиолиза, најчесто во контекст на сериозна хипокалемија. Кај одредени, високо ризични групи, односно пациенти кои се недоволно исхранети и/или кај оние кои земаат неколку лекови истовремено, постари пациенти, циротични пациенти со едеми и асцити, пациенти со коронарна артериска болест и срцева слабост, мора да се спречи ризикот за настанување на хипокалемија ( $< 3,4 \text{ mmol/l}$ ). Кај овие пациенти, хипокалемијата ги зголемува кардиотоксичноста на препаратите на дигиталис и ризикот за појава на аритмии.

Пациентите со продолжен QT интервал исто така спаѓаат во ризична група, без разлика на тоа дали потеклото е вродено или предизвикано од лекови. Во таков случај, хипокалемијата (како и брадикардијата) претставуваат предиспонирачки фактор за почеток на тешки аритмии, посебно потенцијално фатални нарушувања на срцевиот ритам од типот на *torsades de pointes*.

Кај овие пациенти, потребно е почесто следење на плазма калиумот. Првото мерење на калиумот во плазмата треба да се изведе за време на првата недела од терапијата. Во случај да се забележат ниски нивоа на калиум, потребно е корегирање на состојбата.

Хипокалемијата која се јавува и која е поврзана со ниско ниво на магнезиум во серумот може да биде отпорна на терапија освен доколку не се корегира нивото на магнезиум во серумот.

#### *Магнезиум во плазмата*

Тиазидните и сродните диуретици вклучително индапамид се покажа дека ја зголемуваат уринарната екскреција на магнезиум, што може да резултира до хипомагнезимија (погледнете во точка 4.5 и 4.8).

#### *Калциум во плазмата*

Тиазидите и диуретиците од групата на тиазиди може да доведат до намалување на екскрецијата на калциумот од урината и да предизвикаат благо и минливо покачување на калциумот во плазмата. Хиперкалцемијата може да настане поради претходно препознаен хиперпаратироидизам. Терапијата со диуретик треба да се прекине пред да се започнат планираните испитувања на паратироидната функција.

#### *Глукоза во крвта*

Следење на глюкозата во крвта е значајно кај дијабетичарите, особено кога е присутна хипокалемија.

#### *Урична киселина*

Кај хиперурикемични пациенти, може да се зголеми тенденцијата за напади на гихт.

#### *Бубрежна функција и диуретици*

Тиазидите и диуретиците од групата на тиазиди се целосно ефикасни само кога е нормална или минимално оштетена бубрежната функција (плазма креатинин под 25 mg/l, односно 220  $\mu$ mol/l кај возрасни). Кај постарите пациенти, плазма креатининот мора да се прилагоди во согласност со возраста, телесната тежина и полот.

Хиповолемијата поради губиток на вода и натриум предизвикан од диуретикот на почеток на терапијата предизвикува намалување на гломеруларната филтрација. Ова може да доведе до зголемување на уреата во крвта и плазма креатининот. Минливата ренална дисфункција нема последици кај пациентите со нормална бубрежна функција, но може да доведе до влошување на претходно постоечка ренална инсуфициенција.

#### *Спортисти*

Спортистите треба да имаат во предвид дека овој лек содржи активна супстанција која може да даде позитивен резултат на допинг тестовите.

- Хороидална ефузија, акутна миопатија и секундарен глауком од затворен агол:

Сулфонамид или лекови кои се деривати на сулфонамид може да предизвикаат идиосинкратска реакција која резултира со хориоидална ефузија со оштетување на видното поле, *транзиторна миопатија* и акутен глауком од затворен агол. Симптомите вклучуваат акутно настанување на намалена визуелна способност или болка во очите кои типично настануваат во период од часови до недели од започнување со терапијата со лекот. Не третиран глауком од затворен агол може да доведе до трајно губење на видот. Примарна терапија е да се прекине земањето на лекот колку што е можно побрзо. Брзо медицинско или хируршко лекување може да се смета доколку интраокуларниот притисок остане неконтролиран. Ризик фактори за настанување на глауком од тесен агол може да вклучат историја на алергија на сулфонамид или пеницилин.

## **4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции**

### ***Комбинации кои не се препорачуваат***

#### *Литиум*



Истовремената употреба на литиум може да доведе до зголемување на концентрациите на литиумот во плазмата со знаци на предозирање, како при исхрана без натриум (намалено излачување на литиум преку урината). Сепак, во случаи кога е неопходна употребата на диуретици, се препорачува внимателно следење на плазма литиумот и прилагодување на дозата.

### **Комбинации при кои е потребна претпазливост**

*Лекови кои предизвикуваат torsades de pointes:*

- класа Ia антиаритмици (кинидин, хидрокинидин, дисопирамид),
- класа III антиаритмици (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилиум),
- некои антипсихотици:
  - фенотиазини (хлорпромазин, циаемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
  - бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд),
  - бутирофенони (дроперидол, халоперидол),
- други антипсихотици (на пр. пимозид),
- други супстанции: (на пр. бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин IV, метадон, астемизол, терфенадин).

Се зголемува ризикот за појава на вентрикуларни аритмии, особено torsades de pointes (хипокалемија е ризик фактор). Се препорачува следење и ако е потребно корегирање на хипокалемијата пред започнување на третманот со оваа комбинација. Клинички, плазма електролити и ECG мониторинг. Употреба на супстанции кои не предизвикуваат torsades de pointes во присуство на хипокалемија.

*Нестероидни анти-инфламаторни лекови (системска администрација) вклучувајќи COX-2 селективни инхибитори, високи дози на салицилна киселина ( $\geq 3$  g/дневно):*

Можно е намалување на антихипертензивниот ефект на индапамид. Ризик за акутна ренална слабост кај дехидрирани пациенти (намалена гломеруларна филтрација). Се препорачува хидрирање на пациентот и следење на реналната функција на почеток на терапијата.

*Инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ инхибитори)*

Кога се започнува терапија со некој АКЕ инхибитор, може да настане ненадејна хипотензија и/или акутна ренална слабост кај пациенти со претходно постоечко намалување на натриумот (особено кај пациенти со ренална артериска стеноза).

При *хипертензија*, кога претходниот третман со диуретик може да предизвикал намалување на натриумот, потребно е:

- да се запре употребата на диуретикот 3 дена пред да се започне со терапија со АКЕ инхибитор и кога е неопходно, да се започне со давање на диуретик кој не го штети калиумот;
- или да се дадат ниски иницијални дози на АКЕ инхибитор и постепено да се зголемува дозата.

Кај *конгестивна срцева слабост*, потребно е да се започне со многу ниска доза на АКЕ инхибитор, најдобро по намалување на дозата на истовремено дадениот диуретик кој предизвикува хипокалемија.

За време на првите недели од терапијата со АКЕ инхибиторот, потребно е следење на бубрежната функција (плазма креатинин) *кај сите случаи*.

*Други лекови кои предизвикуваат хипокалемија:*

- амфотерицин В (IV),
- глукортикостероиди и минералокортикоиди (системски),
- тетрацосактил,
- стимулаторни лаксативи.



Се зголемува ризикот за хипокалемија (адитивен ефект). Се препорачува следење и ако е потребно корегирање на калиумот во плазмата. Потребна е претпазливост кај пациентите кои истовремено земаат дигиталис. Овие пациенти треба да земаат не-стимулаторни лаксативи.

#### *Баклофен*

Зголемено антихипертензивно дејство.

Пациентот треба да пие доволни количини на течност; бубрежната функција треба да се следи на почетокот на терапијата.

#### *Дигиталис препарати*

Хипокалемијата и/или хипомагнезиемијата се predisпозиија за ризикот за појава на токсични ефекти од дигиталис.

Препорачано е следење на калиум во плазмата, магнезиум и ECG и доколку е неопходно, треба да се прилагоди терапијата.

#### *Комбинации за кои е потребна посебна претпазливост*

##### *Алопуринол*

Истовремена употреба со индапамид може да ја зголеми инциденцата за хиперсензитивни реакции на алопуринол.

#### *Комбинации кои треба да се земат во предвид*

##### *Диуретици кои штетат калиум (амилорид, спиронолактон, триамтерен)*

Овие комбинации се корисни кај некои пациенти, но сепак може да настане хипокалемија. Особено кај пациентите со бубрежна слабост или дијабетес, тие може да предизвикаат хиперкалемија. Се препорачува следење на калиумот во плазмата и ECG и ако е потребно, третманот треба да се прилагоди.

##### *Метформин*

Зголемен ризик за појава на лактична ацидоза индуцирана од метформин, поради можноста за функционална бубрежна слабост асоцирана со диуретици, посебно со диуретици на Хенлеовата петелка. Не се препорачува употреба на метформин кога плазма креатининот надминува 15 mg/l (135  $\mu$ mol/l) кај мажи и 12 mg/l (110  $\mu$ mol/l) кај жени.

##### *Јодиран контрастен медиум*

Кај дехидрирани пациенти поради употреба на диуретици, се зголемува ризикот за акутна бубрежна слабост, особено кога се употребуваат високи дози на јодиран контрастен медиум. Пред администрација на јонираната состојка, пациентот треба да биде рехидриран.

##### *Антидепресиви од типот на имипрамин, неуролептици*

Се зголемува антихипертензивниот ефект и ризикот за ортостатска хипотензија (адитивен ефект).

##### *Калциум (соли)*

Ризик за хиперкалцемија како резултат на намалената уринарна елиминација на калциумот.

##### *Циклоспорин, такролимус*

Ризик за зголемен плазма креатинин без промени во нивоата на циркулирачки циклоспорин, дури и во отсуство на намалена вода/натриум.

##### *Кортикостероиди, тетракосактид (системски)*

Антихипертензивниот ефект може да биде намален (ретенција на вода и натриум).

#### **4.6 Употреба за време на бременост и на лактација**



### *Бременост*

Нема достапни или податоците се ограничени (помалку од 300 породувања) за употребата на индапамид кај бремени жени. Пролонгираната изложеност на тиазид за време на третиот триместар од бременоста може да го редуира волуменот на плазмата на мајката, како и утероплацентниот проток на крвта, што може да доведе до фето-плацентна исхемија и ретардација во растот. Студиите на животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност. Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува употребата на индапамид за време на бременоста.

### *Лактација*

Нема доволно информации за излучувањето на индапамид/метаболити во мајчиното млеко. Можат да се појават хиперсензитивност на лекови кои содржат деривати на сулфонамид и хипокалемија. Ризикот за новороденчето/доенчето не може да се исклучи. Индапамидот е тесно поврзан со тиазидните диуретици, кои за време на доењето се поврзуваат со намалување, па дури и супресија на лактацијата на млеко. Не се препорачува употреба на индапамид за време на доењето.

### *Плодност*

Студиите за репродуктивна токсичност не покажаа никакво влијание на плодноста кај женски и машки стаорци (видете во точка 5.3). Не се очекува влијание на плодноста кај луѓето.

## **4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини**

Равел СР има занемарливо влијание врз способноста за возење или за ракување со машини. Индапамид нема влијание врз претпазливоста и способноста за реагирање, но во поединечни случаи може да настанат различни реакции поврзани со намалувањето на крвниот притисок, особено на почетокот на третманот или кога ќе се додаде некој друг антихипертензив. Како резултат на тоа, може да биде нарушена способноста за возење или ракување со машини.

## **4.8 Несакани дејства**

Најчесто пријавени несакани дејства се: хипокалемија, реакции на хиперсензитивност, главно дерматолошки, кај лица со предиспозиција кон алергиски и астматични реакции и макулопапуларни осипувања.

- Многу чести ( $\geq 1/10$ )
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )
- Помалку чести ( $\geq 1/1.000$  до  $< 1/100$ )
- Ретки ( $\geq 1/10.000$  до  $< 1/1.000$ )
- Многу ретки ( $< 1/10.000$ )
- Непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци)

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Поголемиот дел од несаканите дејства на индапамид кои се однесуваат на клиничките и лабораториските параметри се дозно зависни.

Диуретиците од групата на тиазиди, вклучувајќи го и индапамид, може да ги предизвикаат следните несакани дејства:

### *Заболувања на крвта и лимфниот систем*

Многу ретки: тромбоцитопенија, леукопенија, агранулоцитоза, апластична анемија, хемолитична анемија.

### *Нарушувања на метаболизмот и нарушувања со исхраната*



Чести: хипокалемија (погледнете во точка 4.4),  
Помалку чести: хипонатремија (погледнете во точка 4.4),  
Ретки: хипохлоремија, хипомагнезмија,  
Многу ретки: хиперкалемија.

#### *Заболувања на нервниот систем*

Ретки: вртоглавица, замор, главоболка, парестезија.  
Непознати: синкопа

#### *Нарушувања на очите*

Непознати: миопија, заматен вид, нарушувања на видот, акутен глауком од затворен агол, хориоидална ефузија

#### *Кардијални заболувања*

Многу ретки: аритмија.  
Непознати: Torsade de pointes (потенцијално фатално) (погледнете во точка 4.4 и 4.5).

#### *Васкуларни нарушувања*

Многу ретки: хипотензија

#### *Гастро-интестинални заболувања*

Помалку чести: повраќање.  
Ретки: гадење, констипација, сува уста.  
Многу ретки: панкреатитис.

#### *Хепато-билијарни заболувања*

Многу ретки: неправилна хепатална функција.  
Непознати: можност за почеток на хепатална енцефалопатија во случај на хепатална инсуфициенција (погледнете во точките 4.3 и 4.4), хепатитис.

#### *Ренални и уринарни нарушувања*

Многу ретки: бубрежна слабост.

#### *Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво*

Непознати: грчеви во мускулите, мускулна слабост, миалгија, рабдомиолиза.

#### *Нарувања на репродуктивниот систем и на градите*

Помалку чести: еректилна дисфункција.

#### *Заболувања на кожата и субкутаното ткиво*

Чести: хиперсензитивни реакции, макулопапуларни и сипи; Помалку чести: пурпура  
Многу ретки: ангионеуротски едем, уртикарија, токсична епидермална некролиза, Steven Johnson-ов синдром.  
Непознати: можно е влошување на претходно постоечкиот акутен дисеминиран lupus erythematosus, фотосензитивни реакции (погледнете во точка 4.4).

#### *Истражувања*

Непознати: пролонгација на QT интервалот на електрокардиограм (погледнете во точка 4.4 и 4.5), зголемено ниво на шеќер во крвта (погледнете во точка 4.4), зголемено ниво на урична киселина во крвта (погледнете во точка 4.4), покачени ензими на црниот дроб

#### *Опис на одбрани несакани реакции*

За време на фаза II и III од компаративните студии за индапамид 1,5 mg и 2,5 mg, анализата на калиум во плазмата покажа дозно зависно дејство на индапамид.



- Индапамид 1,5mg: Калиум во плазмата <3,4 mmol/l беше забележано кај 10 % од пациентите и < 3,2 mmol/l кај 4 % од пациентите по 4 до 6 неделна терапија. По 12 неделна терапија, средното намалување на калум во плазмата беше 0,23 mmol/l.

- Индапамид 2,5 mg: Калиум во плазмата <3,4 mmol/l беше забележан кај 25 % од пациентите и < 3,2 mmol/l кај 10 % од пациентите по 4 до 6 неделна терапија. По 12 неделна терапија, средното намалување на калум во плазмата беше 0,41 mmol/l.

### Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

## 4.9 Предозирање

Беше утврдено дека индапамидот не е токсичен во дози до 40 mg, односно 27 пати поголеми од терапевтската доза.

Знаците на акутно труење главно вклучуваат нарушување на рамнотежата на вода/електролити (хипонатремија, хипокалемија) што се манифестира како гадење, повраќање, хипотензија, конвулзии, вртоглавица, зашеметеност, конфузија, полиурија или олигурија можни до степен на анурија (поради хиповолемијата).

Препорачаните почетни мерки вклучуваат брза елиминација на ингестираната супстанција по пат на гастрична лаважа и/или администрација на активен јаглен, проследено со враќање на рамнотежата помеѓу вода и електролити во медицинска институција.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: сулфонамиди, чисти, АТС код: C03BA11.

Структурно, индапамид претставува сулфонамиден дериват, а фармаколошки тој е поврзан со тиазидната група на диуретици. Дејствува по пат на инхибиција на апсорпцијата на натриум во кортикалниот дилуциски сегмент на реналните тубули. Ја зголемува уринарната екскреција на натриумот и хлоридните јони, на тој начин зголемувајќи го излучувањето на урина. Во помал степен, ја зголемува и екскрецијата на калиумовите и магнезиумовите јони. Дополнително на неговиот диуретичен ефект, индапамидот поседува и васкуларен ефект кој е поврзан со намалувањето на артерискиот и вкупниот периферен отпор.

Фаза II и III студиите со монотерапија, докажаа антихипертензивен ефект кој трае 24 часа. Овој наод беше утврден во дози при кои диуретичниот ефект беше со благ интензитет.

Индапамидот ја намалува лево вентрикуларната хипертрофија.

Антихипертензивното дејство на диуретиците од групата на тиазиди, вклучувајќи го и индапамидот, не се зголемува при повисоки дози, а при тоа се зголемуваат несаканите дејства. Според тоа, дозата не треба да се зголемува ако третманот не е ефикасен.

Студиите за испитување на краткотр-, средно- и долготраен третман, покажаа дека индапамид, за разлика од другите диуретици, нема влијание врз метаболизмот на масните: вкупен холестерол, триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол; нема влијание врз метаболизмот на јаглехидрати, дури и кај дијабетичари со хипертензија.

### 5.2 Фармакокинетика

Индапамид од 1,5 mg е достапен во форма со продолжено ослободување.

### *Апсорпција*

Ослободената фракција на индапамид брзо и скоро целосно се апсорбира од страна на гастроинтестиналниот дигестивен тракт. Оброкот благо ја зголемува брзината на апсорпција, но нема влијание врз количината на апсорбираниот лек. Максимално ниво во серумот после единечна доза се јавува по околу 12 часа од земање, повторна администрација ја намалува варијацијата на серумските нивоа помеѓу 2 дози. Сепак, постои варијабилност помеѓу индивидуалните пациенти.

### *Дистрибуција, метаболизам и елиминација*

Врзувањето на индапамид за плазма протеините изнесува 79%. Полу-животот на елиминација од плазмата е 14 до 24 часа (просечно 18 часа). Рамнотежна концентрација се постигнува за 7 дена. Индапамидот не се акумулира при повторена администрација.

Индапамид се метаболизира главно во црниот дроб. 70% од индапамидот се елиминира преку бубрезите, во поголем дел во форма на неактивни метаболити (фракцијата на непроменет лек изнесува околу 5%). 22% од него се елиминира во фецесот во форма на неактивни метаболити.

### *Индивидуи со висок ризик*

Фармакокинетските својства на лекот не се менуваат кај пациентите со нарушена бубрежна функција.

## **5.3 Предклинички податоци за сигурноста**

Не-клиничките податоци покажаа дека не постои посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедна фармакологија, токсичност при повторена доза, генотоксичност, карциноген потенцијал, токсичност за репродукција.

Највисоките дози на индапамид кои беа администрирани орално кај различни видови на животни (40 до 8000 пати поголеми од терапевската доза), покажаа егзацербација на диуретичните својства на индапамид. Главните симптоми на интоксикација забележани за време на студиите за акутна токсичност со индапамид администриран интравенски или интраперитонеално беа поврзани со фармаколошкото дејство на индапамид, односно брадипнеа и периферна вазодилатација.

За време на студиите, не беа забележани мутагени или карциногени ефекти.

Плодноста не била нарушена ниту кај машки, ниту кај женски стаорци.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

#### Јадро на таблетата:

хипромелоза  
целулоза во прав  
лактоза монохидрат  
колоидна безводна силика  
магнезиум стеарат

#### Филм обвивка:

хипромелоза  
макрогол 400  
титаниум диоксид (E171)



### **6.2 Инкомпатибилности**

Не е применливо.

### **6.3 Рок на употреба**

5 години.

### **6.4 Начин на чување**

Да се чува на температура до 25°C во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

### **6.5 Пакување**

Блистер пакување (Al фолија, PVC/PVDC фолија): 30 филм-обложени таблети со продолжено ослободување (3 блистер пакувања од по 10 таблети), во кутија.

### **6.6 Упатство за употреба**

Без посебни барања.

## **7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,  
Република Северна Македонија

## **8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

11-3280/5

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

28.09.2005

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Октомври, 2024

