

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fludex SR 1,5 mg, filmomhulde tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet met verlengde afgifte bevat 1,5 mg indapamide.

Hulpstoffen met bekend effect: 124,5 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.
Witte, ronde, filmomhulde tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fludex SR 1,5 mg is geïndiceerd voor essentiële hypertensie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén tablet per 24 uur, bij voorkeur in de ochtend, geheel door te slikken met water en niet kauwen. Bij hogere doses wordt de antihypertensieve werking van indapamide niet versterkt, maar neemt het saluretisch effect toe.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4)

De behandeling vormt een contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min).

Thiazide en verwante diuretica zijn uitsluitend volledig werkzaam wanneer de nierfunctie normaal of slechts minimaal beperkt is.

Leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4)

De behandeling vormt een contra-indicatie bij patiënten met een ernstig beperkte leverfunctie.

Ouderen (zie rubriek 4.4)

Bij ouderen moet deze plasmacreatinine worden aangepast naar leeftijd, gewicht en geslacht. Oudere patiënten kunnen met Fludex SR 1,5 mg worden behandeld als de nierfunctie normaal of slechts minimaal beperkt is.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Fludex SR 1,5 mg bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere sulfonamiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Hepatische encefalopathie of ernstige leverfunctiestoornis.
- Hypokaliëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Bij een verminderde leverfunctie kunnen thiazideverwante diuretica, met name in geval van verstoorde elektrolytenbalans, hepatische encefalopathie veroorzaken, die zich verder kan ontwikkelen tot hepatisch coma. In dat geval dient toediening van het diureticum onmiddellijk te worden gestaakt.

Fotosensibiliteit:

Er zijn gevallen van fotosensibiliteit gerapporteerd bij het gebruik van thiaziden en thiazide-verbante diuretica (zie rubriek 4.8). Als er tijdens de behandeling fotosensibiliteitsreacties optreden, wordt aangeraden om de behandeling te staken. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden om blootgestelde gebieden te beschermen tegen zonlicht of kunstmatig UVA-licht.

Hulpstoffen:

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen, zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Voorzorgen

- Water- en elektrolythuishouding

• Serumnatrium

Deze parameter moet voor het begin van de behandeling worden bepaald en vervolgens regelmatig worden gecontroleerd. De daling van het natriumgehalte kan aanvankelijk symptomloos zijn en moet daarom regelmatig worden gecontroleerd. Bij oudere patiënten en patiënten met levercirrose moet frequenter worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8 en 4.9). Elk diureticum kan hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige gevolgen. Hyponatriëmie met hypovolemie kunnen zorgen voor uitdroging en orthostatische hypotensie. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compensatoire metabole alkalose: de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

• Serumkalium

Bij gebruik van thiaziden en aan thiaziden verwante diuretica is kaliumdepletie met hypokaliëmie het belangrijkste risico. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. Hypokaliëmie (< 3,4 mmol/l) moet worden voorkomen in bepaalde risicogroepen - dit is bij oudere patiënten, mensen in een slechte voedingstoestand en/of mensen die veel geneesmiddelen gebruiken, bij cirrotische patiënten met oedeem en ascites, en bij mensen met cardiovasculaire aandoeningen of hartfalen. Hypokaliëmie doet de cardiale toxiciteit van digitale preparaten toenemen evenals de kans op aritmieën.

Ook mensen met een verlengd QT-interval lopen risico, ongeacht de reden van de verlenging (congenitaal of iatrogeen). Hypokaliëmie is dan, evenals bradycardie, een predisponerende factor voor het ontstaan van ernstige ritmestoornissen, in het bijzonder mogelijk fatale 'torsades de pointes'.

In alle bovengenoemde situaties is het nodig het kaliumgehalte vaker te controleren. De eerste meting moet worden gedaan in de eerste week na het begin van de behandeling.

Eventueel vastgestelde hypokaliëmie moet worden gecorrigeerd. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het serummagnesium wordt gecorrigeerd.

- **Plasmamagnesium**

Er is aangetoond dat thiazide- en verwante diuretica, waaronder indapamide, de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, hetgeen kan leiden tot hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5 en 4.8).

- **Serumcalcium**

Thiaziden en aan thiaziden verwante diuretica kunnen leiden tot een verminderde calcium-excretie in de urine en kunnen een lichte, voorbijgaande stijging van de calciumconcentratie in plasma veroorzaken. Duidelijke hypercalciëmie kan verband houden met niet eerder herkende hyperparathyreoïdie.

Voordat de bijnierschilddoorgangsfunctie wordt onderzocht moet de behandeling worden gestaakt.

- **Bloedglucose**

Bij diabetici moeten de bloedglucosewaarden worden gecontroleerd, vooral bij bestaande hypokaliëmie.

- **Urinezuur**

Bij patiënten met verhoogde urinezuurspiegels kan de frequentie van jichtaanvallen toenemen.

- **Nierfunctie en diuretica**

Thiaziden en aan thiaziden verwante diuretica kunnen alleen goed werkzaam zijn bij een normale of slechts licht gestoorde nierfunctie (plasmacreatinine-spiegels beneden 25 mg/l, ofwel 220 µmol/l bij volwassenen). Bij oudere mensen moet rekening worden gehouden met de leeftijd, het lichaamsgewicht en het geslacht.

Hypovolemie in verband met het eerste vocht- en natriumverlies bij gebruik van een diureticum in het begin van de behandeling, veroorzaakt een vermindering van de glomerulaire filtratie. Hierdoor kunnen het ureumgehalte in het bloed en het plasmacreatinine stijgen. Deze nierfunctiestoornissen zijn bij mensen met een normale nierfunctie in het algemeen van voorbijgaande aard, maar bestaande nierfunctiestoornissen kunnen erdoor verergeren.

- **Atleten**

Atleten moeten weten dat dit geneesmiddel een geneesmiddelsubstantie bevat die een positieve uitslag kan geven bij doping-tests.

- **Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe kamerhoekglaucoom**

Geneesmiddelen die sulfonamiden of sulfonamidederivaten bevatten, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met verminderd gezichtsveld, tijdelijke myopie en acuut nauwe kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden typisch binnen uren tot weken na het instellen van het geneesmiddel op. Onbehandeld acuut nauwe kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling is zo snel mogelijk stoppen met het innemen van het geneesmiddel. Onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen dienen wellicht overwogen te worden als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe kamerhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die niet aanbevolen worden

Lithium

Verhoogde lithiumconcentratie in plasma met verschijnselen van overdosering, als bij een zoutloos dieet (verminderde uitscheiding van lithium in de urine). Echter, als het diureticumgebruik

noodzakelijk is, moet de lithiumconcentratie in plasma met zorg worden gecontroleerd en de dosis eventueel worden aangepast.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn voor gebruik

‘Torsades de pointes’-veroorzakende medicijnen, zoals, maar niet beperkt tot:

- klasse Ia anti-aritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide),
- klasse III anti-aritmica (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide, bretylium),
- sommige antipsychotica:

fenothiazinenn (bijv. chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),

benzamiden (bijv. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride)

butyrofenonen (bijv. droperidol, haloperidol)

andere antipsychotica (bijv. pimozide)

andere middelen (bijv. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine, vincamine IV, methadon, astemizol, terfenadine).

Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name torsades de pointes (hypokaliëmie is een risicofactor).

Controleer op hypokaliëmie en herstel deze, indien nodig, voor deze combinatie te introduceren.

Klinisch: plasma elektrolyten en ECG.

Gebruik substanties die niet het nadeel hebben torsades de pointes te veroorzaken bij de aanwezigheid van hypokaliëmie.

(Systemische) N.S.A.I.D.'s inclusief selectieve COX-2 remmers, hoge doses acetylsalicylzuur (≥ 3 g per dag)

Mogelijke verlaging van het anihypertensieve effect van indapamide.

Risico op acute nierinsufficiëntie bij gedehydrateerde patiënten (verminderde glomerulaire filtratie).

Hydreer de patiënt; controleer bij het begin van de behandeling de nierfunctie.

Angiotensine converterend enzym (ACE-) remmers

Risico op plotselinge hypotensie en/of acuut nierfalen wanneer de behandeling met een ACE-remmer gestart wordt in de aanwezigheid van een reeds bestaande natriumdepletie (met name in patiënten met nierarterie stenose).

Bij hypertensie, indien voorgaande behandeling met een diureticum natriumdepletie veroorzaakt, is het noodzakelijk:

- ofwel de behandeling met diuretica te stoppen, 3 dagen voor start van de behandeling met de ACE-remmer, en indien nodig opnieuw te starten met een kaliumsparend diureticum
- ofwel een lage begin dosering van de ACE-remmer te geven en de dosering geleidelijk te verhogen.

Bij congestief hartfalen, start met een zeer lage dosis ACE-remmer, mogelijk na verlaging van de dosis van het eveneens toegediende kaliumsparend diureticum.

In alle gevallen, controleer de nierfunctie (plasmakreatinine) gedurende de eerste weken van de behandeling met een ACE-remmer.

Andere stoffen die hypokaliëmie veroorzaken: (i.v.) amfotericine B, gluco- en mineralocorticoiden (systemische route), tetracosactide, prikkelende laxeremiddelen

Toegenomen kans op hypokaliëmie (additief effect).

De kaliumconcentratie in het plasma moet worden gecontroleerd en eventueel worden gecorrigeerd.

Hier moet vooral rekening mee worden gehouden bij gelijktijdige digitalisbehandeling. Gebruik niet-prikkelende laxeremiddelen.

Baclofen

Versterking van het antihypertensieve effect.

Hydreer de patiënt; controleer bij het begin van de behandeling de nierfunctie.

Digitalispreparaten

Hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Monitoring van plasmakalium, magnesium en ECG en, indien nodig, aanpassing van de behandeling, wordt aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik waarvoor speciale zorg nodig is

Allopurinol

Gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Combinaties welke in overweging genomen kunnen worden

Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren)

Alhoewel rationale combinaties nuttig zijn in sommige patiënten, kan hypokaliëmie of hyperkaliëmie (vooral in patiënten met nierfalen of diabetes) nog steeds optreden. Plasmakalium en ECG dienen gecontroleerd te worden en, indien nodig, dient de behandeling herzien te worden.

Metformine

Verhoogd risico op door metformine geïnduceerd melkzuur-acidose, mogelijk als gevolg functioneel nierfalen hetgeen geassocieerd wordt met diuretica en met name met lisdiuretica.

Gebruik geen metformine bij plasmacreatinewaarden > 15 mg/l (135 µmol/l) bij mannen en > 12 mg/l (110 µmol/l) bij vrouwen.

Contrastmiddelen die jodium bevatten

Bij door diuretica veroorzaakte dehydratie is er een verhoogde kans op acute nierinsufficiëntie, vooral bij gebruik van hoge doses contrastmiddel.

Rehydratie voor toediening van de jodiumhoudende stof.

Imipramine-achtige (tricyclische) antidepressiva, neuroleptica

Antihypertensief effect en verhoogde kans op orthostatistische hypotensie (additief effect).

Calciumzouten

Kans op hypercalciëmie als gevolg van een verminderde uitscheiding van calcium met de urine.

Cyclosporine, tacrolimus

Kans op verhoogd plasmacreatinine zonder verandering van de cyclosporine-concentratie in het bloed, zelfs in afwezigheid van water/natriumdepletie.

Corticosteroiden, (systemisch) tetracosactide

Vermindert antihypertensief effect (water/natriumretentie door corticosteroiden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen. Langdurige blootstelling aan thiazide tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan het plasmavolume van de moeder en de uteroplacentaire bloedstroom verminderen, wat kan leiden tot foetoplacentaire ischemie en groeivertraging.

Uit dierproeven blijken geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg wordt het gebruik van indapamide tijdens de zwangerschap bij voorkeur vermeden.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide/metabolieten in de moedermelk. Overgevoeligheid voor sulfonamide-derivaten en hypokaliëmie kunnen optreden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Indapamide is nauw verwant aan thiazide-diuretica die tijdens de borstvoeding in verband zijn gebracht met een afname of zelfs onderdrukking van de lactatie.

Indapamide wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Uit onderzoeken naar reproductietoxiciteit is geen effect op de vruchtbaarheid van vrouwelijke en mannelijke ratten gebleken (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten op de menselijke vruchtbaarheid verwacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Indapamide heeft geen invloed op de alertheid. Maar verschillende reacties die verband houden met de bloeddrukdaling kunnen in individuele gevallen voorkomen, met name bij de start van de behandeling of wanneer een ander antihypertensivum wordt toegevoegd. Hierdoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen worden verminderd.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn hypokaliëmie, overgevoelighedsreacties, voornamelijk dermatologisch, bij personen met een predispositie tot allergische en astmatische reacties en maculopapuleus exantheem.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden tijdens behandeling met indapamide waargenomen met de volgende frequenties:

Zeer vaak voorkomend ($\geq 1/10$); vaak voorkomend ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms voorkomend ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden voorkomend ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden voorkomend ($\geq 1/100.000$ tot $< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Agranulocytose	Zeer zelden
	Aplastische anemie	Zeer zelden
	Hemolytische anemie	Zeer zelden
	Leukopenie	Zeer zelden
	Trombocytopenie	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Vaak
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms
	Hypochloremie	Zelden
	Hypomagnesiëmie	Zelden
	Hypercalciëmie	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Zelden
	Vermoeidheid	Zelden
	Hoofdpijn	Zelden
	Paresthesieën	Zelden

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie
	Syncope	Niet bekend
Oogaandoeningen	Myopie	Niet bekend
	Wazig zien	Niet bekend
	Zichtstoornis	Niet bekend
	Nauwe kamerhoekglaucoom	Niet bekend
	Choroidale effusie	Niet bekend
Hartaandoeningen	Aritmieën	Zeer zelden
	Torsade de pointes (potentieel fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken	Soms
	Misselijkheid	Zelden
	Obstipatie	Zelden
	Droge mond	Zelden
	Pancreatitis	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Abnormale leverfunctie	Zeer zelden
	In geval van leverinsufficiëntie ontstaat mogelijk hepatische encefalopatie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	Niet bekend
	Hepatitis	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties	Vaak
	Maculopapulair exceem	Vaak
	Purpura	Soms
	Angio-oedeem	Zeer zelden
	Urticaria	Zeer zelden
	Toxische epidermische necrolyse	Zeer zelden
	Stevens-Johnson syndroom	Zeer zelden
	Mogelijke verergering van bestaande acute verspreide lupus erythematosus	Niet bekend
	Fotosensibiliteitsreacties (zie rubriek 4.4)	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierfalen	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Niet bekend
	Spierzwakte	Niet bekend
	Myalgie	Niet bekend
	Rabdomyolyse	Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornis	Soms
Onderzoeken	Verlengd QT-interval op het ecg (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Niet bekend
	Bloedglucose toegenomen (zie rubriek 4.4)	Niet bekend
	Bloedurinezuur toegenomen (zie rubriek 4.4)	Niet bekend
	Verhoogde leverenzymen	Niet bekend

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij fase II- en III-onderzoeken waarin indapamide 1,5 mg en 2,5 mg werden vergeleken, liet plasmakaliumanalyse een dosisafhankelijk effect van indapamide zien:

- Indapamide 1,5 mg: plasmakalium <3,4 mmol/l werd waargenomen bij 10% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 4% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,23 mmol/l.

- Indapamide 2,5 mg: plasmakalium <3,4 mmol/l werd waargenomen bij 25% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 10% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,41 mmol/l.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is aangetoond dat indapamide geen toxische effecten heeft bij doseringen tot 40 mg, ofwel 27 maal de therapeutische dosis.

Acute vergiftigingen hebben vooral de vorm van stoornissen in de water- en elektrolythuishouding (hyponatriëmie, hypokaliëmie). Klinische verschijnselen zijn misselijkheid en braken, hypotensie, krampen, duizeligheid, sufheid, verwardheid, polyurie of oligurie, soms anurie (als gevolg van hypovolemie).

Behandeling

De eerste maatregelen zijn snelle eliminatie van de gebruikte stof(fen) door maagspoeling en/of toediening van actieve kool, gevolgd door normalisering van de water- en elektrolythuishouding op een gespecialiseerde afdeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Sulfonamiden, monotherapie, ATC code: C 03 BA 11

Werkingsmechanisme

Indapamide is een sulfonamide-derivaat met een indolring, farmacologisch verwant aan thiazide-diuretica, dat werkt door remming van de terugresorptie van natrium in het corticale verdunningssegment. Het versterkt de uitscheiding van natrium en chloride, en in mindere mate ook de uitscheiding van kalium en magnesium in de urine, en daarmee ook de urineproductie. Daarnaast heeft de stof een antihypertensief effect.

Farmacodynamische effecten

In fase II- en fase III-studies met monotherapie is een antihypertensief effect aangetoond dat 24 uur aanhoudt. Dit effect is aanwezig bij doseringen met een lichte diuretische werking.

De antihypertensieve werking van indapamide houdt verband met verbetering van de arteriële compliantie en verlaging van de arteriolaire en totale perifere weerstand.

Indapamide vermindert hypertrofie van de linkerventrikel.

Het therapeutisch effect van thiaziden en aan thiaziden verwante diuretica bereikt na een bepaalde dosering een plateau, terwijl de intensiteit van de bijwerkingen blijft toenemen. Als in de plateaufase het gewenste therapeutische effect nog niet is bereikt, mag de dosering niet verder verhoogd worden.

Ook is bij hypertensiepatiënten aangetoond dat indapamide op korte, middellange en lange termijn:

- de vetstofwisseling - triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol - niet verstoort;
- de koolhydraatstofwisseling niet verstoort, ook niet bij patiënten met hypertensie en diabetes mellitus.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Indapamide 1,5 mg wordt geleverd in een vorm met gereguleerde afgifte, bestaande uit een matrixsysteem waarin de geneesmiddelsubstantie in gedispergeerde vorm is verwerkt, zodat indapamide vertraagd vrijkomt.

Absorptie

De vrijkomende indapamidefractie wordt snel en volledig geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. Gebruik van geringe hoeveelheden voedsel versnelt de absorptie, maar heeft geen invloed op de geabsorbeerd hoeveelheid geneesmiddel.

Maximale serumspiegels worden ongeveer 12 uur na inname van een enkelvoudige dosis bereikt, bij meervoudige dosering worden de verschillen in de serumspiegels tussen 2 doses minder.

Intra-individuele verschillen komen voor.

Verdeling

De plasma-eiwitbinding van indapamide bedraagt 79 %.

De plasma-eliminatie halfwaardetijd bedraagt 14-24 uur (gemiddeld 18 uur).

Na 7 dagen wordt een steady state bereikt.

Na herhaalde toediening treedt geen stapeling op.

Metabolisme

Eliminatie vindt voornamelijk plaats met de urine (70 % van de toegediende dosis) en de feces (22 %) in de vorm van onwerkzame metabolieten.

Mensen met verhoogd risico

De farmacokinetische parameters blijven onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Indapamide vertoonde negatieve testresultaten wat betreft mutagene en carcinogene eigenschappen.

De hoogste doses oraal toegediend aan verschillende soorten proefdieren (40 - 8000 maal de therapeutische dosis) lieten een versterking van de saluretische eigenschappen van indapamide zien.

De voornaamste symptomen van vergiftiging in acute toxiciteitsstudies met indapamide intraveneus of intraperitoneaal gegeven, waren gerelateerd aan de farmacologische werking van indapamide, namelijk bradypnoe en perifere vasodilatatie.

Uit onderzoeken naar reproductietoxiciteit is geen embryotoxiciteit of teratogeniteit gebleken.

De vruchtbaarheid was noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten verminderd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet

silicium, watervrij colloïdaal

hypromellose

lactosemonohydraat

magnesiumstearaat

povidone

Filmomhulsel

glycerol

hypromellose

macrogol 6000

magnesiumstearaat

titaniumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten in blisters (PVC/aluminium).
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex - Frankrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 19206

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

VERGUNNING: 11 December 1995
HERNIEUWING: 25 Februari 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 21 oktober 2021.