

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

INDIPAM SR

| | |
|--|------------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към РУ..... | 11-1375 / 07.01.2008г. |
| Одобрено: | 8 / 20.11.07 |

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ INDIPAM SR

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една филмирана таблетка с удължено освобождаване:
Indapamide 1.5 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки с удължено освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Лечение на есенциална хипертония.

4.2. Дозировка и начин на употреба

По лекарско предписание. Приема се перорално.

Препоръчвана дневна доза:

Една таблетка (1.5 mg) дневно, препоръчително сутрин.

Таблетките се приемат цели, без да се дъвчат, с достатъчно вода след хранене.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към индапамид или към други сулфонамиди;
- Тежка бъбречна недостатъчност;
- Анурия;
- Чернодробна енцефалопатия или тежка чернодробна недостатъчност;
- Изразена хипокалиемия;
- Бременност и кърмене.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Продуктът трябва да се прилага с внимание при

- *Хипокалиемия, хипонатриемия и друг електролитен и воден дисбаланс:* Необходим е периодичен контрол на серумните електролити. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични белези за воден или електролитен дисбаланс, като хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза или хипокалиемия. Предупреждаващи признаци са сухота в устата, жажда, слабост, гадене, летаргия, обърканост, мускулни болки и крампи, хипотония, олигурия, тахикардия и гастроинтестинални оплаквания. Измерване на електролитите е особено важно при пациенти с ексцесивно повръщане или на терапия с парентерални вливания, при пациенти със заболявания, често придружени с електролитен дисбаланс (сърдечна недостатъчност, бъбречни заболявания и цироза) и при пациенти на диета с ограничен прием на сол. Понижаването на плазмената концентрация на натрия в началото може да бъде асимптомно и затова е важно регулярното му проследяване. Това по-често се наблюдава при по-възрастни пациенти и при пациенти с цироза. Рискът от развитие на хипокалиемия (под 3,5 mmol/l) е по-висок при високорискови групи пациенти като: възрастни, пациенти с цироза, отоци и асцит, коронарна болест и сърдечна недостатъчност. Рискови са и пациентите с удължен QT-интервал.



независимо дали е свързан с конгенитален или ятрогенен произход. Хипокалиемията при такива пациенти е предразполагащ фактор за настъпване на аритмии, включително и на фатални пристъпни аритмии. Това налага по-честото проследяване на стойностите на серумния калий. Първото изследване трябва да се извърши през първата седмица след началото на лечението. При установяване на хипокалиемия, тя следва да бъде коригирана.

- *Калциева екскреция:* Калциевата екскреция може да се понижи от тиазидните диуретици, в т.ч. и от индапамид и да се предизвика преходно повишаване на серумния калций. Една хиперкалциемия може да се дължи на неразпознат преди това хиперпаратиреоидизъм. В такъв случай лечението трябва да се прекъсне до изследване на паратиреоидната функция.

- *Глюкозен толеранс:* При лечение с тиазидни диуретици може да се манифестира латентен диабет или да се повишат инсулиновите нужди при диабетици. Необходим е периодичен контрол на кръвната захар по време на лечение с индапамид.

- *Хиперурикемия и подагра:* Серумната концентрация на пикочната киселина може да се повиши при пациенти лекувани с индапамид. Поради това е необходим периодичен контрол на серумното ниво на пикочна киселина по време на лечението.

- *Бъбречна недостатъчност:* Индапамид, както и другите тиазидни диуретици, трябва да се използва внимателно при пациенти с леко увредена бъбречна функция (те са неефективни при напреднала бъбречна недостатъчност), тъй като намаляването на плазмения обем може да влоши нарушената бъбречна функция или да провокира развитието на азотемия. Ако при пациенти, лекувани с индапамид, се установи прогресивно влошаване на бъбречната недостатъчност, трябва да се обсъди прекратяване на лечението. Това налага периодичен контрол на бъбречната функция.

- *Чернодробна недостатъчност:* Индапамид, както и другите тиазидни диуретици, трябва да се използва внимателно при пациенти с увредена чернодробна функция или с прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малка промяна във водния или електролитен баланс може да провокира развитие на чернодробна кома.

- *Системен Lupus Erythematosus:* Тиазидите могат да обострят или активират системен лупус еритематодес, което трябва да се вземе под внимание при лечение с индапамид.

- *Спортисти:* Този продукт съдържа лекарствено вещество, което може да предизвика позитивиране на резултатите при допинг контрол.

- *Помощни вещества:* Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

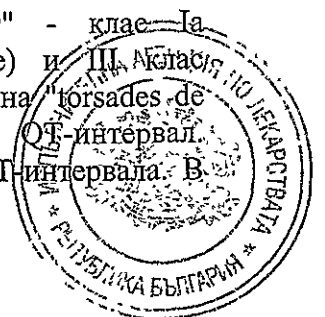
4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Комбинации, които не се препоръчват:

Литиеви продукти: Диуретиците в това число и индапамид не бива да се прилагат едновременно с литий, защото те намаляват бъбречния му клирънс, което повишава риска от развитие на литиева интоксикация.

Комбинации, които изискват предпазни мерки:

Антиаритмични продукти, предизвикващи "torsades de pointes" - клас Ia антиаритмични продукти (Quinidine, Hydroquinidine, Disopyramide) и III клас (Amiodarone, Bretylium, Sotalol). Предразполагащи фактори за поява на "torsades de pointes" са хипокалиемия, брадикардия и предшестваш удължен QT-интервал. Необходимо е коригиране на хипокалиемията и проследяване на QT-интервала. В



случай на "torsades de pointes" не се назначават антиаритмични средства, а се препоръчва поставянето на pacemaker.

Едновременното приложение с не-антиаритмични лекарствени продукти, предизвикващи "torsades de pointes" (Astemizole, Bepridil, Erythromycin, Halofantrine, Pentamidine, Sultopride, Terfenadine, Vincamine).

Системни нестероидни противовъзпалителни, включително COX-2 селективни инхибитори, високи дози салицилати (3 g/ден): Възможно е намаляване на антихипертензивния ефект на индапамида. Може да се провокира остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти, поради намалена гломерулна филтрация. Необходимо е рехидратиране на пациента и проследяване на бъбречната функция в началото на лечението.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори):

В началото на лечението с АСЕ-инхибитори при наличие на хипонатриемия (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия) съществува риск от внезапно развитие на екстремна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност.

При хипертония, ако предшестващото лечение с диуретици е предизвикало хипонатриемия, е необходимо:

- или да се прекрати приложението на диуретика три-четири дни преди включването на АСЕ-инхибитор.
- или лечението с АСЕ-инхибитора да започва с ниски начални дози и да се увеличава постепенно.

При застойна сърдечна недостатъчност, да се започне терапия с много ниски дози АСЕ-инхибитор и след редуциране дозата на хипокалиемичния диуретик.

При всички случаи през първите седмици на лечението с АСЕ-инхибитори да се проследява бъбречната функция (серумния креатинин).

Други съединения, предизвикващи хипокалиемия: amphotericin B, глюко- и минералкортикоиди (системни), tetracosactide, стимулиращи лаксативни продукти. Съществува риск от хипокалиемия, поради адитивен ефект.

Vaslofen: Повишава антихипертензивния ефект. Необходимо е хидратиране на пациента и проследяване на бъбречната функция в началото на лечението.

Дигиталисови продукти: Хипокалиемията предразполага към поява на токсични дигиталисови ефекти. Необходимо е проследяване на серумния калий, ЕКГ и при нужда преоценка на терапията.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание:

Калий съхраняващи диуретици (Amiloride, Spironolactone, Triamterene): Възможна е появата, както на хипокалиемия, така и на хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет. Необходимо е проследяване на серумния калий, ЕКГ и при нужда преоценка на терапията.

Metformin: Възможно е развитие на лактацидоза при приложение на метформин вследствие евентуална функционална бъбречна недостатъчност, провокирана от лечение с диуретици. Метформин не бива да се прилага при серумно ниво на креатинина над 134 $\mu\text{mol/l}$.



Йод съдържащи контрастни продукти: В случаите на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от поява на остра бъбречна недостатъчност при използване на високи дози йод-съдържащи контрастни продукти. Необходима е рехидратация преди прилагането им.

Трицикличните антидепресанти и невролептиците потенцират хипотензивния ефект и повишават риска от развитие на ортостатична хипотония.

Калциеви соли: Съществува риск от хиперкалциемия, свързан с понижената бъбречна екскреция на калция.

Cyclosporin: Риск от повишаване на серумния креатинин без промяна в плазмените нива на циклоспорина.

Кортикостероиди, tetracosactide (системно): Намален антихипертензивен ефект, поради задръжка на натрий и вода (от кортикостероидите).

Други антихипертензивни продукти: Индапамид може да допълни или потенцира действието на другите нетиазидни антихипертензивни лекарствени продукти.

Индиректни антикоагуланти: Индапамид понижава ефекта на индиректните антикоагуланти вследствие повишаване концентрацията на факторите на кръвосъсирването, като резултат от намаления обем циркулираща кръв и поради повишеното им образуване в черния дроб.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Диуретиците могат да предизвикат фетоплацентарна исхемия с риск за фетална хипотрофия. Поради това този продукт не се прилага по време на бременност.

Кърмене:

Не се препоръчва кърмене по време на лечението с индапамид (индапамид се екскретира с майчиното мляко).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индапамид не влияе върху бдителността, но понякога могат да настъпят различни реакции във връзка с понижаване на кръвното налягане, особено в началото на лечението или при включване на друг антихипертензивен продукт. В резултат на това може временно да се наруши способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В по-голямата си част при лечение с индапамид те са леки, преходни и не налагат прекратяване на терапията. Могат да бъдат наблюдавани следните нежеланите лекарствени реакции:

- Нарушения на нервната система: главоболие, безпокойство, отпадналост, слабост, умора, депресия, световъртеж, двойно виждане, безсъние, раздразнителност, напрегнатост, мускулни спазми и крампи.
- Стомашно-чревни нарушения: сухота в устата, гадене, повръщане, констипация или диария, стомашен дискомфорт и болка, абдоминални колики, интрахепатална холестатична жълтеница, в много редки случаи панкреатит.



При нарушена чернодробна функция тиазидите и близки на тях по структура диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия. При поява на такава симптоматика приложението на продукта трябва незабавно да се прекрати.

- Сърдечни нарушения: ортостатична хипотония, палпитации, сърцебиене, нарушения на сърдечния ритъм.
- Нарушения на имунната система: обриви, уртикария, пруритус, васкулит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, пурпура, фотосензибилизация, алергичен пневмонит, анафилактични реакции.
- Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: често уриниране, полиурия, никтурия, намалено либидо.
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: ринит, фарингит, синусит, кашлица.
- Нарушения на кръвта и лимфната система: агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения, хемолитична анемия, апластична анемия.
- Изследвания: хипокалиемия, хипонатриемия, хипохлоремия, хиперурикемия, хипергликемия, повишаване на серумните урея, креатинин и пикочна киселина, глюкозурия.

4.9. Предозиране

Симптомите на предозиране включват гадене, повръщане, слабост, гастроинтестинални оплаквания, нарушения на водно-електролитния баланс. В тежки случаи може да се наблюдават хипотония и потискане на дишането. При такива прояви е необходимо поддържане на адекватна белодробна вентилация и сърдечно-съдова циркулация. При данни за предозиране е необходимо да се евакуира стомашното съдържимо чрез предизвикано повръщане, стомашна сонда и лаваж, след което трябва да се проведе стриктен контрол и корекция на водно-електролитното равновесие. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код - С 03ВА 11

Индапамид е сулфонамиден антихипертензивен диуретик с индолов пръстен. Въпреки че е химично различен от тиазидните диуретици, той е фармакологично свързан с тях, тъй като мястото на неговото действие върху нефрона е същото като на тиазидните диуретици: кортикалният разреждащ сегмент, разположен в проксималната част на дисталния тубул. Неговата антихипертензивна активност може да се обясни с понижаване на общото периферно съдово съпротивление, демонстрирано при хипертоници чрез корекция на тяхната съдова хиперактивност към катехоламини.

Тази вазодилатация се постига посредством два синергични механизма:

- Бъбречен салуретичен ефект, подобен на този на тиазидите, който коригира натриевото претоварване на артериалната стена при хипертоници;
- Директен съдов ефект, дължащ се на неговата липофилност, който му позволява да прониква в съдовата стена и да упражнява следните ефекти:
 - регулиране на калциевия инфлукс в съдовите гладко мускулни клетки (модифициране на трансмембрания калциев транспорт),
 - повишаване на синтеза на PGE₂ (вазодилатиращ простагландин секреториращ се от ендотела).

Този директен съдов ефект е много по-изявен отколкото при другите диуретици, поради селективното свързване, дължащо се на голямата липофилност на индапамид. Индапамид понижава периферната съдова резистентност без да повлиява сърдечния



минутен обем, честотата и ритъма. Хроничното му приложение при хипертонии оказва минимален или никакъв ефект върху степента на гломерулната филтрация и върху реналния плазмоток.

Този лекарствен продукт притежава и други характерни за него свойства:

- той индуцира прогресивна регресия на предизвиканата от хипертония левокамерна хипертрофия, което се постига чрез намаляване дебелината на камерните стени,
- той запазва липидния и въглехидратния метаболизъм, особено при пациенти с артериална хипертония.

5.2. Фармакокинетични свойства

Indipam SR притежава всички характерни черти на фармацевтичните форми със забавено освобождаване. След еднократно или многократно перорално приложение, той показва по-бавна скорост на абсорбция, което води до по-постоянни и по-малко флукутиращи плазмени нива между дозовите интервали, в сравнение с формите с бързо освобождаване.

Абсорбция

Фракцията от индапамид, която се освобождава, се абсорбира бързо и пълно в гастроинтестиналния тракт. Храненето слабо повишава скоростта на абсорбцията, но не въздейства на количеството на абсорбираното вещество.

Пиковото ниво в серума след еднократна доза се получава около 12 часа след поемането, повторното въвеждане намалява вариациите в серумните нива между двете дози. Съществува индивидуална вариабилност.

Разпределение и метаболизъм

Индапамид се свързва преимуществено и обратимо с еритроцитите в периферната кръв. Отношението на съдържанието цялостна кръв/плазма е около 6:1 във времето на пикова концентрация и намалява до 3,5:1 на осмия час. Свързва се обратимо с плазмените протеини в 71 до 79%.

Индапамид се метаболизира почти напълно в черния дроб. Само около 7% от общата доза се открива в урината в непроменен вид през първите 48 часа след приема. Описани са около 19 метаболита при човека, като единственият фармакологично активен метаболит се образува при хидролизата на индоловия пръстен. Около 18% са конюгирани продукти, от които 14% са глюкурониди и 4% са сулфати.

Разпределение и метаболизъм

Индапамид има бифазен профил на елиминация, като 60%-70% от дозата се екскретира чрез бъбреците и 16%-23% чрез гастроинтестиналния тракт. Времето на полуживот в цялостната кръв е около 14 часа-24 часа (средно 18 часа).

Индапамид не се елиминира чрез хемодиализа, но не акумулира при пациенти с увредена бъбречна функция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

LD₅₀ при приложение на плъхове, мишки и морски свинчета е съответно: 393÷421, 410÷564, 347÷416 mg/kg i.p.; 394÷440, 577÷635, 272÷358 mg/kg i.v. и >3000 mg/kg при перорално приложение на всички видове (Kuncl).

Провеждани са проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки, като не е регистрирана разлика в честотата на туморообразуване между третираните с индапамид животни и тези от контролната група.

Проучвания за репродуктивна токсичност са провеждани върху плъхове, мишки и зайци в дози до 6,250 пъти превишаващи терапевтичните дози за хора, като не е



отчетена промяна във фертилитета или увреждане на плода причинено от приложението на индапамид.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Нишесте, прежелатинизирано
Хипромелоза
Колоидален силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Макрогол 6000
Титанов диоксид

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

30 (тридесет) месеца от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

Без специални условия на съхранение
Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

Филмирани таблетки с удължено освобождаване, по 10 броя в блистери от PVC/AL фолио.
По 3 блистера в картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Лекарствения продукт да не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.
Да не се нарушава целостта на таблетките при употреба.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД
ул. "Атанас Дуков" № 29
1407, София, България
Тел. ++359 2 9321762; ++359 2 9321771

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Ноември 2007 г.

