

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АЛВОНАМИД 1,5 mg таблетки с удължено освобождаване
ALVONAMID 1,5 mg prolonged-release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20140262
Разрешение № 11-26941, 01-09-2014
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 1,5 mg индапамид (indapamide).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 130,37 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

АЛВОНАМИД е показан при възрастни за лечение на есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Една таблетка на 24 часа, да се поглъща цяла с вода, без да се дъвче, за предпочитане сутрин.

При по-високи дози антихипертензивното действие на индапамид не се засилва, но се повишава салуретичният ефект.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4)

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано.

Тиазидните и сродните диуретици са напълно ефективни само в случай на нормална или леко нарушена бъбречна функция.

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4)

При пациенти в старческа възраст плазменият креатинин трябва да се регулира в зависимост от възрастта, теглото и пола. Пациенти в старческа възраст може да бъдат лекувани с АЛВОНАМИД, в случай че бъбречната функция е нормална или леко нарушена.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4)

При тежко чернодробно увреждане лечението е противопоказано.

Педиатрична популация

АЛВОНАМИД не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради липсата на данни за неговата безопасност и ефикасност.



Начин на приложение
Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други сулфонамиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка бъбречна недостатъчност.
- Чернодробна енцефалопатия или тежки нарушения на чернодробната функция.
- Хипокалиемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

При наличие на нарушена чернодробна функция тиазид-сродните диуретици може да предизвикат чернодробна енцефалопатия, особено в случай на електролитен дисбаланс. При такива пациенти приложението на диуретика трябва да се прекрати незабавно.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на фоточувствителност при употребата на тиазиди и тиазид-сродни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва лечението да бъде преустановено. Ако се налага повторно приложение на диуретика, препоръчително е откритите части от тялото да бъдат защитени от слънчева светлина или изкуствени UVA лъчи.

Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Специални предпазни мерки при употреба

Воден и електролитен баланс

- Плазмен натрий:

Стойностите на плазмения натрий трябва да бъдат измерени преди започване на лечението и на равни интервали по време на лечението. Всяко лечение с диуретици може да предизвика хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Понижението на нивата на плазмения натрий отначало може да бъде асимптоматично, затова е важно редовното му следене и трябва да се прави по-често при пациенти в старческа възраст и пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9).

- Плазмен калий:

Загубата на калий при хипокалиемия е главният риск при употребата на тиазидни и сродни диуретици. Възникването на хипокалиемия (< 3,4 mmol/l) трябва да бъде предотвратено при определени популации с висок риск, т.е. пациенти в старческа възраст, недохранени и/или употребяващи много лекарства, пациенти с цироза, които имат едем или асцит, пациенти с коронарна артериална болест и сърдечна недостатъчност. При такива случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от аритмии.

Пациенти с удължен QT-интервал също представляват рискова група, независимо дали произходът е вроден или ятрогенен. Хипокалиемията, както и брадикардията, са предразполагащ фактор за настъпване на тежки аритмии, по специално потенциално фаталните *torsades de pointes*.

При всички описани по-горе случаи се изисква по-често проследяване на нивото на калий в плазмата. Първото измерване на плазмения калий трябва да се извърши една седмица след началото на лечението.



В случай че се установи хипокалиемия, тя трябва да се коригира.

- **Плазмен калций:**

Тиазидните и сродните диуретици може да понижат екскрецията на калций с урината и да предизвикат леко и преходно повишаване на плазмения калций. Изразената хиперкалциемия може да се дължи на неустановен в миналото хиперпаратиреоидизъм.

Преди да се изследва паратиреоидната функция лечението трябва да бъде прекъснато.

Кръвна захар

Следенето на нивото на кръвната захар е важно при диабетици, особено при наличие на хипокалиемия.

Пикочна киселина

При пациентите с хиперурикемия може да се увеличи тенденцията към подагрозни пристъпи.

Бъбречна функция и диуретици

Тиазидните и сродните диуретици са напълно ефективни, само когато бъбречната функция е нормална или леко нарушена (плазмен креатинин под 25 mg/l, т.е. 220 µmol/l при възрастни).

При пациенти в старческа възраст плазменият креатинин трябва да се регулира в зависимост от възрастта, теглото и пола.

Хиповолемията, последица от загубата на вода и натрий, индуцирана от диуретика в началото на лечението, предизвиква намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване стойностите на кръвната урея и плазмения креатинин. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност няма последствия при лица с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

Спортисти

Спортистите трябва да имат предвид, че този лекарствен продукт съдържа активно вещество, което може да даде положителна реакция на допинг тест.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации, които не се препоръчват

Литий

Повишено ниво на плазмен литий с признаци на предозиране, както при безсолна диета (намалена екскреция на литий в урината). Ако обаче се налага употребата на диуретици, нивото на плазмения литий трябва да се следи внимателно и дозата трябва да се коригира.

Комбинации, които изискват предпазни мерки при употреба

Лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes

- Антиаритмични средства от клас IA (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид).
- Антиаритмични средства от клас III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Някои антипсихотични средства:
 - фенотиазини (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, тифлуоперазин),
 - бензамиди (амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд),
 - бутирофенони (дроперидол, халоперидол).
- Други: бепридил, цизаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халофантрин, мизоластин, пентамидин, сперфлоксацин, моксифлоксацин, интравенозен винкамин.

Повишен риск от вентрикуларни аритмии, особено *torsades de pointes* (хипокалиемията е рисков фактор).



Да се следи за хипокалиемия и да се коригира, ако е необходимо, преди въвеждането на тази комбинация. Клинично, плазмено-електролитно и ЕКГ мониториране.

Да се използват вещества, които нямат недостатъка да предизвикват *torsades de pointes* при наличието на хипокалиемия.

Нестероидни противовъзпалителни средства (системно приложение), включително COX-2 селективни инхибитори, салицилова киселина във високи дози (≥ 3 g дневно)

Възможно отслабване на антихипертензивния ефект на индапамид.

Риск от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация). Пациентът трябва да се хидратира. Бъбречната функция трябва да се проследи при започване лечението.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ)

Съществува риск от внезапна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност, когато се предприема лечение с АСЕ при наличието на установена в миналото загуба на натрий (специално при пациенти със стеноза на бъбречната артерия).

При хипертония, когато предварително лечение с диуретици може да предизвика загуба на натрий, е необходимо едно от следните:

- Да се спре употребата на диуретика 3 дни преди започване на лечението с АСЕ инхибитора и ако е необходимо да се въведе отново приложението на хипокалиемичния диуретик;
- Да се предпишат ниски начални дози на АСЕ инхибитора, които да се увеличават постепенно.

При застойна сърдечна недостатъчност трябва да се започне с много ниска доза на АСЕ инхибитора, по възможност след намаляване на дозата на едновременно прилагания хипокалиемичен диуретик.

Във всички случаи трябва да се наблюдава бъбречната функция (плазмения креатинин) през първите седмици от лечението с АСЕ инхибитор.

Други продукти, предизвикващи хипокалиемия: амфотерицин В (интравенозно приложение), глюко- и минералокортикоиди (системно приложение), тетракозактид, стимулиращи лаксативи

Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект).

Изисква се контрол на плазмения калий, който при необходимост трябва да се коригира. Това трябва да се отчете по-специално при едновременно приложение с дигиталисови продукти. Да се прилагат нестимулиращи лаксативи.

Баклофен

Повишен антихипертензивен ефект.

Пациентът трябва да се хидратира. Бъбречната функция трябва да се проследи в началото на лечението.

Дигиталисови препарати

Хипокалиемия, предразполагаща към токсични ефекти на дигиталиса.

Нивото на плазмения калий и ЕКГ трябва да се следят и при необходимост лечението трябва да се коригира.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание



Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Въпреки че рационалните комбинации са от полза при някои пациенти, възможно е да се появят хипокалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет) или хиперкалиемия. Нивото на плазмения калий и ЕКГ трябва да се следят и при необходимост лечението трябва да се преразгледа.

Метформин

Съществува повишен риск от метформин-индуцирана лактатна ацидоза, която се дължи на възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретиците и по-специално с бримковите диуретици. Да не се прилага метформин, когато плазменият креатинин надвишава 15 mg/l (135 μ mol/l) при мъже и 12 mg/l (110 μ mol/l) при жени.

Йодирани контрастни вещества

При наличието на дехидратация, предизвикана от диуретици съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено когато се прилагат йодирани контрастни вещества в големи дози.

Необходима е рехидратация преди въвеждане на йодирани препарати.

Имипрамин-подобни антидепресанти, невролептици

Повишават се антихипертензивният ефект и рискът от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Калций (соли)

Съществува риск от хиперкалиемия, дължащ се на намалената екскреция на калций с урината.

Циклоспорин, такролимус

Съществува риск от повишаване на плазмения креатинин без никакви промени в нивата на циркулиращия циклоспорин, дори при липсата на загуба на вода/натрий.

Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение)

Намален антихипертензивен ефект (задържане на вода/натрий в резултат на употребата на кортикостероиди).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

По принцип приложението на диуретици трябва да се избягва при бременни жени и никога не трябва да се използват за лечение на физиологичен едем на бременността. Диуретиците може да причинят фетоплацентарна исхемия с риск от изоставане в растежа на плода.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене (индапамид се екскретира в кърмата).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индапамид не повлиява бдителността, но в отделни случаи може да се появят различни реакции във връзка с понижаване на кръвното налягане, особено в началото на лечението или когато се добави друго антихипертензивно средство. В резултат на това способността за шофиране и работата с машини може да бъдат нарушени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Голяма част от нежеланите реакции, що се отнася до клиничните или лабораторните параметри, са дозозависими.



Тиазид-сродните диуретици, включително индапамид, може да причинят следните нежелани реакции, подредени според тяхната честота:

много чести ($\geq 1/10$),

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),

нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),

редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$),

много редки ($< 1/10\ 000$),

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<i>Системо-органен клас по MedDRA</i>	<i>Честота</i>	<i>Нежелана лекарствена реакция</i>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	В клинични проучвания хипокалиемия (плазмен калий $< 3,4$ mmol/l) е наблюдавана при 10% от пациентите и $< 3,2$ mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици на лечение. След 12-тата седмица от лечението средното понижаване на плазмения калий е 0,23 mmol/l.	
	Много редки	Хиперкалциемия
	С неизвестна честота	Загуба на калий с хипокалиемия, особено сериозна при някои високорискови популации (вж. точка 4.4). Хипонатриемия с хиповолемия, причиняващи дехидратация и ортостатична хипотония. Съпътстващата загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата на възникване и степента на тази реакция са слаби.
Нарушения на нервната система	Редки	Световъртеж, умора, главоболие, парестезия
	С неизвестна честота	Синкоп
Сърдечни нарушения	Много редки	Аритмия, хипотония
	С неизвестна честота	Torsade de pointes (потенциално фатално) (вж. точки 4.4 и 4.5)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Повръщане
	Редки	Гадене, запек, сухота в устата
	Много редки	Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Много редки	Абнормна чернодробна функция
	С неизвестна честота	Възможност за възникване на чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 4.5). Хепатит



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Реакции на свръхчувствителност, предимно дерматологични, при пациенти с предразположеност към алергични и астматични реакции:	
	Чести	Макулопапуларни обриви
	Нечести	Пурпура
	Много редки	Ангионевротичен едем и/или уртикария, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson
	С неизвестна честота	Възможно влошаване на съществуващ остър дисеминиран лупус еритематозус. Съобщава се за случаи на фотосенсибилизиращи реакции (вж. точка 4.4).
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Бъбречна недостатъчност
Изследвания	С неизвестна честота	Електрокардиограма с удължен QT-интервал (вж. точки 4.4 и 4.5) Повишени нива на кръвната захар и пикочната киселина в кръвта по време на лечението: трябва да се прецени много внимателно доколко тези диуретици са подходящи за приложение при пациенти с подагра или диабет Повишени нива на чернодробните ензими

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата:

ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София

Тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Индапамид се показва токсичност в доза до 40 mg, т.е. 27 пъти по-висока от терапевтичната.

Симптомите на остро отравяне са под формата преди всичко на смущения във водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия). От клинична гледна точка са възможни гадене, повръщане, хипотония, крампи, световъртеж, сънливост, обърканост, полиурия или олигурия, евентуално достигащи анурия (чрез хиповолемия).

Първоначалните мерки трябва да включват бързо елиминиране на погълнатото вещество/вещества чрез стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, последвани от възстановяване на нормалния водно-електролитен баланс в специализирано заведение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: сулфонамиди, самостоятелно, АТС код: С03ВА11

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, като от фармакологична гледна точка е свързан с групата на тиазидните диуретици, които действат чрез потискане на реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент. Той повишава уринната секреция на натрий и хлориди и в по-малка степен екскрецията на калий и магнезий, като така повишава диурезата и има антихипертензивно действие.

Във Фаза II и III проучвания прилагането на индапамид като монотерапия демонстрира антихипертензивен ефект, който продължава 24 часа. Този ефект се наблюдава при дози, които са със слаб диуретичен ефект.

Антихипертензивното действие на индапамид е свързани с подобрене на артериалния комплайънс и намаляване на артериоларната и общата периферна резистентност.

Индапамид намалява лявовентрикуларната хипертрофия.

Тиазидните и сродните диуретици имат терапевтичен ефект на платото над определена доза, докато броят на нежеланите реакции продължава да расте. Дозата не трябва да се увеличава, ако лечението не е ефективно.

В краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план е установено също, че при пациенти с хипертония андапамид:

- не повлиява липидния метаболизъм: триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол;
- не повлиява въглехидратния метаболизъм, дори при диабетно болни с хипертония.

5.2 Фармакокинетични свойства

Индапамид 1,5 mg се предлага като доза с удължено освобождаване на основата на матрична система, в която активното вещество се диспергира в носителя, което позволява удълженото освобождаване на индапамид.

Абсорбция

Частта на освободения индапамид се резорбира бързо и без остатък през стомашно-чревния тракт. Храненето леко повишава скоростта на резорбция, но не повлиява количеството резорбирано лекарство.

При прием на еднократна доза пиковата серумна концентрация настъпва след около 12 часа, а повторното приложение намалява вариациите в серумните нива между двете дози. Съществува интраиндивидуална вариабилност.

Разпределение

Свързването на индапамид с плазмените протеини е 79%.

Плазменият полуживот е 14 до 24 часа (средно 18 часа). Стабилно състояние се достига след 7 дни.

Повторното приложение не води до натрупване в организма.

Елиминиране

Елиминирането се извършва предимно чрез урината (70% от дозата) и чрез фекалиите (22%) под формата на неактивни метаболити.

Лица с висок риск

Фармакокинетичните параметри не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Най-високите дози, приложени перорално при различни животински видове (40 до 8000 пъти надвишаващи терапевтичната доза) показват екзацербация на диуретичните свойства на индапамид. Основните симптоми на отравяне, наблюдавани при проучвания на остра токсичност с индапамид, приложен интравенозно или интраперитонеално, са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация.

Резултатите от изследванията на индапамид за мутагенни и карциногенни свойства са отрицателни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Повидон

Хипромелоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Поли(винилов алкохол)

Макрогол 3350

Титанов диоксид (E171)

Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена кутия, съдържаща Al/PVC блистери с 30, 60, 90, 100 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alvogen IPCo S.à.r.l.

5 Rue Heienhaff, L-1736, Senningerberg

Люксембург



8. **НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9. **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

{ММ/ГГГГ}

10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

