

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Индапагамма 1.5 mg таблетки с удължено освобождаване

Indapagamma 1.5 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 1.5 mg индапамид (*indapamide*).
Помощно вещество: 144.22 mg лактоза монохидрат в една таблетка с удължено освобождаване.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Бяла до почти бяла, кръгла, двойно изпъкнала филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение:

Таблетката трябва да се приема с достатъчно количество течност (напр. 1 чаша вода). Таблетката не трябва да се дъвче.

Метод на приложение:

За перорално приложение.

Една таблетка на 24 часа, за предпочитане сутрин да се приема цяла с вода, като не трябва да се дъвче.

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

Бъбречна недостатъчност (вж. т. 4.3 и 4.4):

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Кл.м Рег. №	20110590
Разрешение №	31043 / 01-10-2015
Одобрение №	/



В случай на тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), лечението с индапамид е противопоказано.

Тиазид и тиазидните диуретици са напълно ефективни само в случай на нормална или леко увредена бъбречна функция.

Пациенти в напреднала възраст (вж. т. 4.4):

При пациенти в напреднала възраст, плазменият креатинин трябва да бъде адаптиран във връзка с възрастта, теглото и пола на пациента. Пациенти в напреднала възраст могат да бъдат лекувани с индапамид, когато бъбречната функция е нормална или леко нарушена.

Пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. т. 4.3 и 4.4):

В случай на тежка чернодробна недостатъчност, лечението е противопоказано.

Деца и юноши:

Индапагамма 1.5 mg таблетки с удължено освобождаване не се препоръчват за употреба при деца и юноши поради липсата на данни за неговата безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към индапамид, към други сулфонамиди или към някое от помощните вещества;
- Тежка бъбречна недостатъчност;
- Чернодробна енцефалопатия или тежки нарушения на чернодробната функция;
- Хипокалиемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

В случаите на нарушена чернодробна функция, тиазид-сродните диуретици могат да предизвикат чернодробна енцефалопатия, особено в случай на електролитен дисбаланс. В такива случаи приложението на диуретика трябва да се спре незабавно.

Фоточувствителност

Случаи на фоточувствителност са били докладвани при тиазиди и тиазид-сродните диуретици (вж. т. 4.8). Ако се появят реакции на фоточувствителност по време на лечението, е препоръчително лечението да се преустанови. Ако повторното приложение на индапамид е абсолютно наложително, се препоръчва да се защитят областите от тялото изложени на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

Помощни вещества:

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Ларр-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Специални предпазни мерки при употреба



- **Воден и електролитен баланс:**

• **Плазмен натрий:**

Той трябва да бъде измерен преди започване на лечението и на равни интервали по време на лечението. Всяко лечение с диуретици може да доведе до хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Понижението на плазмения натрий може да бъде отначало асимптоматично, ето защо редовното му проследяване е съществено и трябва да бъде дори по-често при възрастните и болните от цирроза пациенти (вж. т.4.8 и 4.9).

• **Плазмен калий:**

Загубата на калий с прояви на хипокалиемия е главният риск от използването на тиазидни и сродни диуретици. Рискът от настъпването на хипокалиемия ($< 3.4 \text{ mmol/l}$) трябва да бъде предотвратен при хора с висок риск, напр. хората в напреднала възраст, недохранените и/или лекуваните с много лекарства, пациентите с цирроза, които имат едем и асцит, пациентите с коронарна болест и сърдечна недостатъчност. При тези случаи, хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от аритмии.

Индивиди с удължен QT интервал са също рискови, независимо дали произходът е конгенитален или ятрогенен. Хипокалиемията, както и брадикардията в тези случаи са предразполагащ фактор за настъпването на тежки аритмии и по специално потенциално фаталните *torsades de pointes*.

Във всички отбелязани по-горе случаи се изисква по-редовно проследяване на калия в плазмата. Първото определяне на плазмения калий трябва да се извърши една седмица след началото на лечението.

Установената хипокалиемия трябва да се коригира.

• **Плазмен калций:**

Тиазидните и сродните диуретици могат да понижат екскрецията на калция с урината и да предизвикат леко и преходно повишение на плазмения калций. Откритата хиперкалциемия може да се дължи на предхождащ неустановен хиперпаратиреоидизъм. Лечението трябва да бъде преустановено преди изследването на паратиреоидната функция.

- **Кръвна глюкоза:**

Проследяването на глюкозата в кръвта е важно при диабетиците, особено при наличие на хипокалиемия.

- **Пикочна киселина:**

Може да се увеличи тенденцията към пристъпи от подагра при хиперурикемични пациенти.

- **Бъбречна функция и диуретици:**

Тиазидните и сродните диуретици са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или само минимално увредена (плазмен креатинин под 25 mg/l , тоест $220 \text{ } \mu\text{mol/l}$ при възрастни). При пациенти в напреднала възраст плазменият креатинин трябва да бъде оценяван в зависимост от възрастта, теглото и пола.



Хиповолемията, която е вторична поради загубата на вода и натрий, индуцирани от диуретика в началото на лечението предизвиква намаление на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на кръвната урея и плазмения креатинин. Тази преходна бъбречна недостатъчност няма последствия при индивиди с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

- Спортисти:

Употребата на Индапагамма 1.5 mg таблетки с удължено освобождаване може да покаже позитивен резултат на допинг теста.

Употребата на Индапагамма 1.5 mg таблетки с удължено освобождаване като допинг агент може да предизвика здравословни проблеми.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации, които не се препоръчват:

Литий:

При повишено ниво на плазмения литий с признаци на предозиране, както и безсолна диета (намалена екскреция на литий). Ако е необходимо приложение на диуретици, трябва да се мониторира внимателно нивото на плазмения литий, както и да бъде адаптирана дозировката.

Диуретици:

Едновременното прилагане на индапамид с диуретици може да причини хипокалиемия (буметанид, фуросемид, пиретанид, тиазиди и ксипамид) и не се препоръчва.

Комбинации, за които се изискват предпазни мерки при употреба:

Лекарствени продукти причиняващи *Torsades de pointes*:

- клас Ia антиаритмични агенти (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид),
- клас III антиаритмични агенти (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид),
- някои антипсихотични продукти: фенотиазини (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
- бензамиди (амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд),
- бутирофенони (дроперидол, халоперидол);
- други: бепредил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, мофлоксацин, винкамин IV.

Повишен риск от вентрикуларни аритмии, особено *torsades de pointes* (хипокалиемията е рисков фактор). Проследяване на хипокалиемията и корекция, ако е необходимо, преди прилагането 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 КСОД-и, селективни инхибитори, високи дози салицилова киселина (≥ 3 g/ден):



Възможно е намаление на антихипертензивния ефект на индапамида. Риск от остра бъбречна недостатъчност при обезводнени пациенти (намалена гломерулна филтрация). Да се хидратира пациента; да се проследи бъбречната функция в началото на лечението.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори):

Риск от внезапна хипотензия и/или остра бъбречна недостатъчност, когато започне лечението с АСЕ инхибитор при наличието на предварително съществуваща загуба на натрий (специално при индивиди със стеноза на бъбречната артерия).

При хипертония, когато предварителното лечение с диуретици може да доведе до загуба на натрий, е необходимо:

- или да се спре диуретика 3 дни преди започване на лечението с АСЕ инхибитора и да се започне отново хипокалиемичния диуретик;
- или да се дадат ниски начални дози от АСЕ инхибитора, като се повишават постепенно.

При конгестивна сърдечна недостатъчност да се започне с много ниска доза от АСЕ инхибитора, при възможност след редукция на дозата на съпътстващия хипокалиемичен диуретик.

Във всички случаи да се проследява бъбречната функция (плазмения креатинин) по време на първите седмици от лечението с АСЕ инхибитора.

Други вещества предизвикващи хипокалиемия, амфотерицин В (IV), глюко- и минералкортикостероиди (системно приложение), тетракозактид, стимулиращи лаксативи:

Увеличен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Изисква се проследяване на плазмения калий и коригиране при необходимост. Трябва да се има предвид при съпътстващо дигиталисово лечение. Да се използват нестимулиращи лаксативи.

Баклофен

Повишава антихипертензивния ефект. Да се хидратира пациента; да се наблюдава бъбречната функция при започване на лечението.

Дигиталисови продукти

Хипокалиемията предразполага към токсичните ефекти на дигиталиса. Да се наблюдава плазмения калий, ЕКГ и ако е необходимо да се преразгледа лечението.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание:

Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен):

Подобни рационални комбинации са полезни при някои пациенти, но въпреки това могат да възникнат хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет). Да се наблюдава плазмения калий, ЕКГ и при необходимост да се преразгледа лечението.

Метформин:

Увеличава се риска от метформин индуцирана лактацидоза, поради възможна бъбречна недостатъчност, свързана с диуретиците и по-специално с бримковите диуретици. Да се



се използва метформин, когато плазменият креатинин превишава 15 mg/l (135 μ mol/l) при мъже и 12 mg/l (110 μ mol/l) при жени.

Йодно контрастни вещества

При наличие на хидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено, когато се използват големи дози от йодни контрастни вещества. Необходима е рехидратация преди въвеждането на йодно съединение.

Имитрамин подобни антидепресанти, невролептици:

Антихипертензивният ефект и рискът от ортостатична хипотензия се увеличава (адитивен ефект).

Калций (соли):

Рискът от хиперкалциемия се увеличава, поради намаленото елиминиране на калция с урината.

Циклоспорин, такролимус:

Риск от повишен плазмен креатинин без промени в циркулиращите нива на циклоспорин, дори без загуба на вода/натрий.

Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение):

Понижен антихипертензивен ефект (задържане на вода/натрий поради кортикостероидите).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, въвеждането на диуретици трябва да се избягва при бременни жени и никога не трябва да се използват при лечение на физиологични отоци по време на бременността. Диуретиците могат да причинят фетоплацентарна исхемия с риск от необратимо увреждане на растежа на плода.

Кърмене

Кърменето не е препоръчително (индапамид се екскретира в майчиното мляко).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Този лекарствен продукт оказва слабо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Различни реакции, свързани с понижаване на кръвното налягане могат да се очакват в отделни случаи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-голяма част от нежеланите лекарствени реакции, отнасящи се до лабораторните параметри, са зависими от дозата.



Тиазид-сродните диуретици, включително индапамид, могат да причинят следните нежелани реакции групирани по честота, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много редки: тромбцитопения, левкопения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия

Нарушения на нервната система:

Редки: вертиго, уморяемост, главоболие, парестезия

Сърдечно-съдови нарушения:

Много редки: аритмия, хипотензия

Стомашно-чревни нарушения:

Нечести: повръщане

Редки: гадене, запек, сухота в устата

Много редки: панкреатити

Хепато-билиарни нарушения:

Много редки: абнормна бъбречна функция

С неизвестна честота: възможна чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност (вж. т. 4.3 и 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Реакции на свръхчувствителност, предимно дерматологични при лица с предразположение към алергични и астматични реакции:

Чести: макулопапуларни обриви

Нечести: пурпура

Много редки: ангионевротичен оток и/или уртикария, токсична епидермална некролиза, синдром на Steven Johnson.

С неизвестна честота: възможно влошаване на предварително съществуващ остър дисеминиран лупус еритематодес. Докладвани са реакции на фоточувствителност. (вж. т. 4.4).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Много редки: бъбречна недостатъчност.

Изследвания



По време на клинични проучвания, хипокалиемия (нива на плазмен калий < 3.4 mmol/l) са били наблюдавани при 10% от пациентите и < 3.2 mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици на лечение. След 12 седмици на лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0.23 mmol/l.

Много редки: Хиперкалциемия

С неизвестна честота:

- Загуба на калий съпроводена от хипокалиемия, особено сериозна при някои високорискови групи (вж. т. 4.4).
- Хипонатриемия съпроводена от хиповолемиа водеща до дехидратиране и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлорни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са слаби.
- Повишаване на плазмената пикочна киселина и кръвната глюкоза по време на лечението: трябва да се прецени много внимателно доколко тези диуретици са подходящи при пациенти с подагра и диабет.

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 национална система за съобщаване:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми:

Не е наблюдавана токсичност при индапамид в дози до 40 mg, т.е. 27 пъти повече от терапевтичната доза. Симптомите на остро отравяне са под формата преди всичко на смущения във водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия). Клинично съществува възможност от поява на гадене, повръщане, хипотензия, крампи, световъртеж, сънливост, обърканост, полиурия или олигурия, възможно достигащи до анурия (чрез хиповолемиа).

Лечение:

Първоначалните мерки включват бързото елиминиране на поетото вещество (вещества) чрез стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитния баланс до нормален в специализирано здравно заведение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Диуретици, Сулфонамиди, самостоятелно.
АТС код C03BA11

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично подобен с тиазидните диуретици, които действат чрез подтискане на реабсорбцията на натрий в проксималната част на дисталния тубул. Той повишава уринарната секреция на натрий и хлориди и в по-малка степен екскрецията на калий и магнезий, като по този начин увеличава отделянето на урина и осъществява антихипертензивно действие.

Клинични проучвания във фаза II и III при монотерапия показват антихипертензивен ефект с продължителност 24 часа. Тези дози са показали слаб диуретичен ефект.

Антихипертензивната активност на индапамид е свързана с подобряване на кълмлайънса на артериите и намаляване на артериоларната и периферната резистентност.

Индапамид намалява лявовентрикуларната хипертрофия.

Терапевтичният ефект на тиазидните и сродните диуретици над определена доза придобива формата на плато, докато нежеланите лекарствени реакции продължават да се повишават. Дозата не трябва да се увеличава, ако лечението е неефективно.

При краткосрочно, средносрочно и продължително лечение на пациенти с хипертензия е установено, че индапамид:

- не повлиява липидния метаболизъм: триглицериди, холестерол с ниска плътност (LDL) и холестерол с висока плътност (HDL);
- не повлиява въглехидратния метаболизъм, даже при пациенти с диабет и хипертензия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Индапагамма 1.5 mg таблетки е под форма на таблетки с удължено освобождаване, съдържащи матрична система (носител), в която активната съставка е диспергирана и който подпомага забавеното освобождаване на индапамид.

Абсорбция

Фракцията индапамид, която се освобождава, се резорбира бързо и без остатък през гастроинтестиналния тракт. Храненето слабо повишава бързината на резорбцията, но не влияе на количеството резорбирано вещество. Пиковото ниво в серума след еднократна доза се получава около 12 часа след приема, повторното въвеждане намалява вариабилността в серумните нива между двете дози.

Съществува индивидуална вариабилност.

Разпределение

Свързването на индапамид с плазмените протеини е 79%. Плазменият полуживот е 14 до 24 часа (средно 18 часа). Равновесната концентрация се достига след 7 дни. Повторното въвеждане не води до натрупване в организма.

Метаболизъм



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

Индивиди с висок риск

Фармакокинетичните параметри не са променени при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Най-високите дози давани перорално при различни животински видове (40 до 8000 пъти терапевтичната доза) са показали засилване на диуретичните свойства на индапамида. Главните симптоми на отравяне в остри опити за токсичност с индапамид, въведен интравенозно или интраперитонеално са свързани с фармакологичното действие на индапамида, тоест брадикардия и периферна вазодилатация.

Индапамид не показва мутагенен и канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте, прежелатинизирано

Хипромелоза ([K100MCR] (75000-140000 mPa.s))

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат (Ph.Eur.) (растителен)

Покритие:

Хипромелоза (6 cps)

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/aluminium блистери;



Размер на опаковката: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 таблетки с удължено освобождаване.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110590

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

Дата на първо разрешаване: 7 Октомври 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2014

