

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... 2016 0103
Разрешение № 1-33027, 30-03-2016
Одобрение № .....

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Индапамид СР АЛКАЛОИД-ИНТ 1,5 mg таблетки с удължено освобождаване  
Indapamide SR ALKALOID-INT 1,5 mg prolonged-release tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: 129,5 mg лактоза монохидрат за таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Кръгли, двойно-изпъкнали, бели до почти бели филмирани таблетки.

Диаметърът на таблетката е приблизително 8 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Една таблетка на 24 часа, за предпочитане сутрин, да се поглъща цяла с вода и да не се дъвче. При по-високи дози антихипертензивното действие на индапамид не се засилва, но салуретичният ефект се увеличава.

*Пациенти с бъбречна недостатъчност (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 когато бъбречната функция е нормална или само минимално нарушена.

*По-възрастни пациенти (вж. точка 4.4):*

При по-възрастните хора плазменият креатинин трябва да се коригира спрямо възрастта, теглото и пола. По-възрастните пациенти могат да бъдат лекувани с Индапамид СР АЛКАЛОИД-ИНТ, когато бъбречната функция е нормална или само минимално нарушена.

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

При тежко чернодробно увреждане лечението е противопоказано.



#### *Педиатрична популация*

Индапамид СР АЛКАЛОИД-ИНТ не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради липса на данни за безопасността и ефикасността.

#### 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 тежко увреждане на чернодробната функция.
- Хипокалиемия.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Специални предупреждения

Когато чернодробната функция е нарушена, диуретиците, сродни с тиазидите, може да предизвикат чернодробна енцефалопатия, особено в случай на нарушение на електролитния баланс. Ако това се случи, приложението на диуретика трябва да бъде преустановено незабавно.

#### **Фоточувствителност:**

Има съобщени случаи на реакции на фоточувствителност при тиазидите и сродните с тиазидите диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се появи реакция на фоточувствителност, се препоръчва да спрете лечението. Ако повторното приложение на диуретик се счита за необходимо, се препоръчва да защитите откритите области от слънцето и изкуствени UVA лъчи.

#### **Помощни вещества:**

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

#### Специални условия при употреба

#### **Воден и електролитен баланс:**

- Плазмен натрий:

Той трябва да се измерва преди започване на лечението, а след това на редовни интервали. Всяко диуретично лечение може да предизвика хипонатриемия, понякога с много сериозни последствия. Понижението на плазмения натрий може първоначално да бъде безсимптомно и следователно редовният мониторинг е важен и трябва да бъде дори по-чест при пациенти в старческа възраст и пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9).

- Плазмен калий:

Изчерпването на калий при хипокалиемия е основният риск при тиазидните и сродните диуретици. При определени високорискови популации, т.е. пациенти в старческа възраст, недохранване и/или пациенти, приемащи много лекарства, пациенти с цироза с оток и асцит,



исхемична болест на сърцето и пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се предотврати рискът от поява на хипокалиемия ( $< 3,4 \text{ mmol/l}$ ). В тази ситуация хипокалиемията увеличава кардиотоксичността на дигиталисовите препарати и риска от аритмии.

Хора с удължен QT интервал също са изложени на риск, независимо дали произходът е вроден или ятрогенен. Тогава хипокалиемията, както и брадикардията, е предразполагащ фактор за поява на тежки аритмии, по-специално потенциално фатални *torsades de pointes*.

Във всички ситуации, посочени по-горе, е необходимо по-често проследяване на плазмения калий. Първото измерване на плазмения калий трябва да бъде получено през първата седмица след началото на лечението.

Откриването на хипокалиемия изисква коригирането ѝ.

- Плазмен калций:

Тиазидните и сродните диуретици могат да намалят отделянето на калций в урината и да предизвикат леко и преходно покачване на плазмения калций. Явна хиперкалциемия може да се дължи на неоткрит хиперпаратиреоидизъм.

Лечението трябва да бъде прекратено преди изследване на паратироидната функция.

**Кръвна захар:**

Наблюдението на кръвната захар е важно при диабетиците, особено при наличие на хипокалиемия.

**Пикочна киселина:**

Склонността към пристъпи на подагра може да се увеличи при пациенти с хиперурикемия.

**Бъбречна функция и диуретици:**

Тиазидните и сродните диуретици са изцяло ефективни само когато бъбречната функция е нормална или само минимално нарушена (плазмен креатинин под нивата от порядъка на  $25 \text{ mg/l}$ , т.е.  $220 \text{ } \mu\text{mol/l}$  при възрастен). При пациенти в старческа възраст плазменият креатинин трябва да се коригира спрямо възрастта, теглото и пола.

Хиповолемия вследствие на загубата на вода и натрий, предизвикана от диуретика в началото на лечението, води до намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на кръвната урея и плазмения креатинин. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност е без значение при лица с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

**Спортисти:**

Вниманието на спортистите трябва да се насочи към факта, че този лекарствен продукт съдържа лекарствено вещество, което може да даде положителна реакция при допинг тестове.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Комбинации, които не се препоръчват:

**Литий:**

Увеличени плазмени концентрации на литий с признаци на предозиране, както при дигиталисовите препарати, са наблюдавани при комбинация с тиазидни диуретици. Въпреки това, ако употребата на диуретик е необходима, е необходимо внимателно проследяване на плазмения литий и коригиране на дозата.



Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба:

**Лекарства, които индуцират *torsades de pointes*:**

- антиаритмици клас Ia (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид),
- антиаритмици клас III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид),
- някои антипсихотици: фенотиазини (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол),
- други: бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин i.v.

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

Следете за хипокалиемия и коригирайте, ако е необходимо, преди въвеждането на тази комбинация. Клинично наблюдение, наблюдение на плазмените електролити и ЕКГ.

*Използвайте вещества, които не притежават недостатъка да причиняват *torsades de pointes* при наличието на хипокалиемия.*

**НСПВС (системен път), включително COX-2 селективни инхибитори, висока доза салицилова киселина ( $\geq 3$  g/ден):**

Възможно намаляване на антихипертензивния ефект на индапамид.

Риск от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация). Хидратирайте пациента; следете бъбречната функция в началото на лечението.

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

Риск от внезапна хипотензия и/или остра бъбречна недостатъчност при започване на лечение с АСЕ инхибитор в присъствието на съществуващо натриево изчерпване (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия).

*При хипертония, когато предходното диуретично лечение може да е причинило натриево изчерпване, е необходимо:*

- или да спрете диуретика 3 дни преди започване на лечението с АСЕ инхибитора и да подновите приема на хипокалемичния диуретик, ако е необходимо;
- или да дадете ниски първоначални дози на АСЕ инхибитора и постепенно да увеличавате дозата.

*При застойна сърдечна недостатъчност започнете с много ниска доза на АСЕ инхибитора, евентуално след намаляване на дозата на съпътстващия хипокалемичен диуретик.*

*Във всички случаи следете бъбречната функция (плазмен креатинин) по време на първите седмици от лечението с АСЕ инхибитора.*

**Други съединения, причиняващи хипокалиемия: амфотерицин В (i.v.), глюко- и минералкортикостероиди (системен път), тетракозактид, стимулиращи лаксативи:** Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект).

Мониторинг на плазмен калий и корекция, ако е необходимо. Трябва да се има предвид, особено в случай на съпътстващо дигиталисно лечение. Използвайте нестимулиращи лаксативи.

**Баклофен:**

Антихипертензивният ефект се увеличава.

Хидратирайте пациента; следете бъбречната функция в началото на лечението.

**Дигиталисови препарати:**

Хипокалиемия, предразполагаща към токсичните ефекти на дигиталис.

Проследяване на плазмения калий и ЕКГ и, ако е необходимо, коригиране на лечението.



Комбинации, които трябва да бъдат взети под внимание:

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

Докато рационалните комбинации са полезни при някои пациенти, все пак може да възникне хипокалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет) или хиперкалиемия. Трябва да се наблюдават плазменият калий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да се преразгледа.

**Метформин:**

Повишен риск от метформин-индуцирана лактатна ацидоза поради възможността за функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици, и по-специално с бримковите диуретици. Не използвайте метформин, когато плазменият креатинин надвишава 15 mg/l (135 µmol/l) при мъжете и 12 mg/l (110 µmol/l) при жените.

**Йодирани контрастни вещества:**

При наличие на дехидратация, причинена от диуретици, има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено когато се използват големи дози от йодирани контрастни вещества. Рехидрирайте преди приложение на йодирано съединение.

**Подобни на имипрамин антидепресанти, невroleптици:**

Повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

**Калций (соли):**

Риск от хиперкалциемия, дължаща се на намалено елиминиране на калций чрез урината.

**Циклоспорин, такролимус:**

Риск от повишен плазмен креатинин без промяна в циркулиращите нива на циклоспорин, дори при липса на водно/натриево изчерпване.

**Кортикостероиди, тетракозактид (системен път):**

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

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило приложението на диуретици трябва да се избягва при бременни жени и никога не трябва да се използва за лечение на физиологичен оток на бременността. Диуретиците могат да предизвикат фето-плацентарна исхемия с риск от нарушен растеж на плода.

Кърмене

Кърменето е нежелателно. Индапамид се екскретира в кърмата.

Фертилитет

Проучвания на репродуктивната токсичност показват липса на ефект върху фертилитета при женски и мъжки плъхове (вж. точка 5.3). Не се очакват ефекти върху фертилитета при хора.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индапамид не влияе върху бдителността, но в отделни случаи могат да се появят различни реакции във връзка с понижаването на кръвното налягане, особено в началото на лечението.



или когато се добави друго антихипертензивно вещество. В резултат на това, способността за шофиране или работа с машини може да се наруши.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-голямата част от нежеланите реакции от страна на клиничните или лабораторните параметри са зависими от дозата.

Сродните с тиазидите диуретици, включително индапамид, могат да предизвикат следните нежелани реакции, подредени според следната честота:

Много чести ( $\geq 1/10$ ),

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ),

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

Много редки ( $< 1/10\ 000$ ),

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

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Много редки	Тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия.
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		По време на клинични изследвания е наблюдавана хипокалиемия (плазмен калий $< 3,4$ mmol/l) при 10% от пациентите и $< 3,2$ mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмици лечение средното понижение на плазмения калий е 0,23 mmol/l.
	Много редки	Хиперкалциемия
	Неизвестна честота	Калиево изчерпване с хипокалиемия, особено сериозно при някои високо рискови популации (вж. точка 4.4). Хипонатриемия с хиповолемиа, отговорни за дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлорни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на тази реакция са незначителни.
<b>Нарушения на нервната система</b>	Редки	Световъртеж, умора, главоболие, парестезия.
	Неизвестна честота	Синкоп.
<b>Сърдечни нарушения</b>	Много редки	Аритмия, хипотония.
	Неизвестна честота	Torsade de pointes (потенциално фатални) (вж. точки 4.4 и 4.5).
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Нечести	Повръщане.
	Редки	Гадене, запек, сухота в устата.
	Много редки	Панкреатит.



<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	Много редки	Патологична чернодробна функция
	Неизвестна честота	Възможност за поява на чернодробна енцефалопатия при чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4), хепатит.
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица с предразположение към алергични и астматични реакции:	
	Чести	Макуло-папулозни обриви.
	Нечести	Пурпура.
	Много редки	Ангioneвротичен оток и/или уртикария, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson.
	Неизвестна честота	Възможно влошаване на вече съществуващ остър дисеминиран лупус еритематозус. Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4).
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	Много редки	Бъбречна недостатъчност.
<b>Изследвания</b>	Неизвестна честота	Удължен QT интервал на електрокардиограмата (вж. точки 4.4 и 4.5), увеличена кръвна захар и пикочна киселина в кръвта по време на лечението: целесъобразността на тези диуретици трябва да бъде преценена много внимателно при пациенти с подагра или диабет, повишени чернодробни 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 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Индапамид не е токсичен при дози до 40 mg, т.е. 27 пъти над терапевтичната доза.

Признаците на остро отравяне са под формата най-вече на водни/електролитни нарушения (хипонатриемия, хипокалиемия). Клинично, възможност за гадене, повръщане, хипотония, спазми, световъртеж, сънливост, объркване, полиурия или олигурия вероятно до степен на анурия (от хиповолемия).



Първоначалните мерки включват бързо елиминиране на погълнатото(ите) вещество(а) чрез промиване на стомаха и/или прилагане на активен въглен, последвано от възстановяване на водно-електролитния баланс до нормалния в специализиран център.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Сулфонамиди, самостоятелно  
АТС код: С 03 ВА 11

Индапамид е производно на сулфонамидите с индолов пръстен, фармакологично сроден с тиазидните диуретици, който действа чрез инхибиране на реабсорбцията на натрий в кортикалния разреждащ сегмент. Той повишава уринарната екскреция на натрий и хлориди и, в по-малка степен, екскрецията на калий и магнезий, като по този начин увеличава отделянето на урина и упражнява антихипертензивно действие.

Проучвания фаза II и III с монотерапия показват антихипертензивен ефект в продължение на 24 часа. Такъв ефект има при дози, при които диуретичният ефект е слаб.

Антихипертензивната активност на индапамид е свързана с подобрене на артериалния комплайънс и понижение на артериолното и общото периферно съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

Тиазидните и сродните диуретици имат стабилен терапевтичен ефект извън определена доза, докато нежеланите реакции продължават да се увеличават. Дозата не трябва да се увеличава, ако лечението е неефективно.

Има доказателства, че при краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план при хипертензивни пациенти индапамид:

- не се намесва в липидния метаболизъм: триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол;
- не се намесва във въглехидратния метаболизъм, дори при хипертонични пациенти с диабет.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Индапамид 1,5 mg се доставя в доза с удължено освобождаване на базата на матрична система, в която лекарственото вещество се диспергира в структура, която позволява продължително освобождаване на индапамид.

#### Абсорбция

Фракцията на освободения индапамид бързо и напълно се абсорбира в гастроинтестиналния тракт.

Храненето слабо увеличава бързината на резорбция, но не оказва влияние върху количеството резорбирано лекарство.

Пикови серумни ниво след еднократна доза настъпват около 12 часа след поглъщане, многократното прилагане намалява вариациите в серумните нива между 2 дози. Съществува интраиндивидуална вариабилност.

#### Разпределение

Свързването на индапамид с плазмените протеини е 79%.

Плазменият елиминационен полуживот е 14-24 часа (средно 18 часа).

Равновесно състояние се постига след 7 дни.

Многократното приложение не води до кумулиране.

#### Елиминиране

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





### Високорискови пациенти

Фармакокинетичните параметри не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Най-високите дози, приложени перорално на различни животински видове (40 до 8000 пъти над терапевтичната доза) са показали обостряне на диуретичните свойства на индапамид. Основните симптоми на отравяне по време на изследванията за остра токсичност с индапамид, приложен интравенозно или интраперитонеално, са били свързани с фармакологичното действие на индапамид т.е. брадикардия и периферна вазодилатация.

Резултатите от тестовете на мутагенните и канцерогенните свойства на индапамид са отрицателни.

Фертилитетът не е нарушен при мъжките или женските плъхове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Сърцевина на таблетката:*

Лактоза монохидрат;

Хидроксиетилцелулоза (220-410 mPa.s)

Хидроксиетилцелулоза (10900-20300 mPa.s)

Колоиден безводен силициев диоксид;

Магнезиев стеарат.

*Филмирано покритие:*

Хидроксипропилцелулоза;

Титанов диоксид (E171).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките са опаковани в блистер в твърдо прозрачно PVC/ PVDC /алуминиево фолио или в алтернативно твърдо непрозрачно алуминиево/полиамидно/PVC/алуминиево фолио. Всеки блистер съдържа 10 таблетки.

Литографираната картонена кутия съдържа 3 блистера (30 таблетки), 9 блистера (90 таблетки) или 10 блистера (100 таблетки) и листовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ALKALOID-INT d.o.o., Šlandrova ulica 4, 1231 Ljubljana – Črnuče

Словения

тел.: + 386 1 300 42 90

факс: + 386 1 300 42 91

email: info@alkaloid.si

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

Регистрационен №:

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

Дата на първо разрешаване: {ДД месец ГГГГ г.}

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

