

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neopamid® 2.5 mg film-coated tablets
Неопамид® 2,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа индапамид (*индапамид*) 2,5mg

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бели филмирани лещовидни таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Индапамид е показан за лечение на артериална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение**Възрастни:**

Дневната доза е една таблетка, съдържаща 2.5 mg индапамид хемихидрат, приета сутрин. Действието на Неопамид® е постепенно и намаляването на кръвното налягане може да продължи, без да достигне максимум в рамките на няколко месеца след започване на лечението. Доза повече от 2,5 mg Неопамиде® дневно не е препоръчителна поради несъществения допълнителен антихипертензивен ефект за сметка на очевидния диуретичен ефект. Ако еднократният дневен прием на таблетка Неопамид® не постигне достатъчно намаляване на кръвното налягане, може да бъде добавено друго антихипертензивно средство; в комбинация с Неопамид® могат да бъдат използвани бета-блокери, ACE-инхибитори, метилдопа, клонидин и други адренергични блокиращи средства. Добавянето в терапията с Неопамид® на диуретици, които могат да причинят хипокалиемия, не е препоръчително.

Няма доказателства за наличието на възвратима хипертензия след спирането на Неопамид®.

Пациенти в напреднала възраст:

Не се наблюдават значителни промени във фармакокинетиката на индапамид при по-възрастните пациенти. Многобройни клинични проучвания са показали, че препаратът може да се използва без проблеми и че оказва специфично благоприятно влияние върху систоличното кръвно налягане при тези пациенти.

Деца:

Няма клиничен опит за употребата на препарата при деца.

4.3 Противопоказания

Неопамид® не се препоръчва при пациенти с:

- наскорошен мозъчносъдов инцидент,
- тежка бъбречна недостатъчност,
- чернодробна енцефалопатия или тежка чернодробна недостатъчност,
- тежък чернодробен инфаркт,
- хипокалиемия
- свръхчувствителност към сулфонамиди .

Относителни противопоказания: комбинирано приложение с литиеви продукти и неаритмични ЛП, предизвикващи torsades de pointes (виж 4.5 Лекарствени взаимодействия).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Излъчването на калия заедно с хипокалиемията е най-сериозния риск при терапия с тиазидни диуретици и техните аналози. Рискът от поява на хипокалиемия (< 3.5 mmol/l) трябва да се предотвратява при високорискови групи пациенти, а именно при: възрастни, пациенти оставени без особени грижи и/или полипрагмазия, цироза с отоци и асцит, коронарна болест и сърдечна недостатъчност. Хипокалиемията повишава миокардната токсичност на дигиталисовите продукти и риска от поява на аритмии. Рискови са и пациенти с удължен QT-интервал независимо дали е свързан с конгенитален или ятрогенен произход. Хипокалиемията (както и брадикардията) в такива случаи са предразполагащи фактори за настъпване на аритмии, особено на фатални пристъпни аритмии.
- Проследяването на кръвната захар е важно при диабетици, особено при наличие на хипокалиемия.
- Плазмената концентрация на натрия трябва да се определи преди началото на лечението, а след това през регулярни интервали. Всяко лечение с диуретик може да предизвика хипонатриемия, понякога със сериозни последици. Понижаването на плазмената концентрация на натрия в началото може да бъде асимптоматично и затова е нужно регулярно проследяване. Това по-често се наблюдава при по-възрастни пациенти с цироза.
- В случай на влошаване на съществуваща бъбречна недостатъчност се препоръчва лечението с Неопамид® да бъде преустановено.
- Тиазидните диуретици могат да намалят уринната екскреция на калция и да предизвикат леко и преходно повишаване на серумния калций. Една хиперкалциемия може да се дължи на неразпознат преди това хиперпаратиреоидизъм. В такъв случай лечението трябва да се прекъсне преди изследването на паратиреоидната функция.
- Проучванията при функционално анефрични пациенти в рамките на един месец, подлежащи на хронична хемодиализа, не са показали доказателство за натрупване на лекарството, въпреки че индапамид не се диализира.
- Въпреки че 2,5 mg индапамид дневно (една таблетка) може спокойно да се предписва на хипертензивни пациенти с нарушена бъбречна функция,

лечението трябва да бъде преустановено, ако има признаци на задълбочаване на бъбречната недостатъчност.

- При хиперурикемични пациенти може да бъде повишен рискът от поява на подагрозни пристъпи и е необходимо определянето на дозата да бъде според плезменото ниво на пикочната киселина.
- Тиазидните диуретици и техните аналози са изцяло ефективни само при нормална бъбречна функция или при минималното ѝ увреждане (стойности на серумния креатинин при възрастни под 25 mg/l, т.е. 220 mol/l). При пациенти в напреднала възраст тези стойности на серумния креатинин трябва да бъдат оценени според възрастта, теглото и пола. Хиповолемията, появила се вторично в началото на терапията след загуба на вода и натрий вследствие на диуретика, предизвиква намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на серумните стойности на уреята и креатинина. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не е от значение при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши една налична бъбречна недостатъчност.
- При нарушена чернодробна функция тиазидите и близките на тях по структура диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия. При поява на такива приложения на диуретика трябва незабавно да се спре.
- Вниманието към спортистите е насочено поради факта, че този лекарствен продукт съдържа активно вещество, което може да предизвика позитивиране на резултати при допингов контрол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинирано приложение на Неопамид® не се препоръчва със следните медикаменти:

- Диуретици (риск от електролитен дисбаланс); ЛП, предизвикващи torsades de pointes – astemizole, bepridil, I.V. erythromycin, halofantrine, pentamidine, sultopride, terfenadine, vincamine); в случай на хипокалиемия да се използват средства, непредизвикващи torsades de pointes
- Антиаритмици като хинидинови производни, сърдечни гликозиди, кортикостероиди или лаксативи в случай на хипокалиемия
- Литий (увеличаване в кръвните нива поради намалена уринарна екскреция на литий). Ако все пак е наложително използването на диуретици, серумните нива на лития трябва стриктно да се проследяват и дозата да се коригира
- НСПВЛП (системни), високи дози салицилати: Остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация). Да се рехидратира пациента; да се проследи бъбречната функция в началото на лечението
- Други съединения, предизвикващи хипокалиемия: amphotericin B (IV), глюко- и минералкортикостероиди (системни), tetracosactide, стимулиращи лаксативни продукти: Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Да се проследява серумния калий и при необходимост да се коригира. Особено внимание е

необходимо при съпътстваща дигиталисова терапия. Да не се използват стимулиращи лаксативни средства

- **Vaslofen:** Повишава антихипертензивния ефект. Да се рехидратира пациента; да се проследи бъбречната функция в началото на лечението
- **Дигиталисови продукти:** Хипокалиемията предразполага към поява на токсични дигиталисови ефекти. Да се проследява серумния калий, ЕКГ и при необходимост да се преоцени терапията
- **Калий-съхраняващи диуретици (amiloride, spironolacton, triamterene):** Такива рационални комбинации, подходящи при определени пациенти, не изключват възможността от появата на хипокалиемия, а също така и на хиперкалиемия особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет. Да се проследява серумния калий, ЕКГ и при необходимост да се преоцени терапията
- **Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим:** В началото на лечението с инхибитори на АСЕ при наличие на хипонатриемия (особено при пациенти със стеноза на реналната артерия) съществува риск от внезапна хипотензия и/или остра бъбречна недостатъчност.
При хипертония, ако предшествашкото лечение с диуретици е предизвикало хипонатриемия, е необходимо:
 - или да се отмести диуретика 3 дни преди включването на АСЕ инхибитор и при необходимост отново да се включи хипокалиемичен диуретик;
 - или да се назначат ниски начални дози на АСЕ инхибитора и дозировката да се увеличава само постепенно.*При застойна сърдечна недостатъчност да се започне терапия с много ниски дози АСЕ инхибитор, по възможност след редуциране на дозата на хипокалиемичния диуретик. При всички случаи през първите седмици на лечението с АСЕ инхибитора да се проследява бъбречната функция (серумния креатинин)*
- **Антиаритмични средства, предизвикващи torsades de pointes (клас Ia антиаритмични средства – quinidine, hydroquinine, disopyramide, amiodarone, bretylium, sotalol):** Torsades de pointes (предразполагащи фактори са хипокалиемия, брадикардия и предшестваш удължен QT интервал). Прави се профилактика на хипокалиемията, при необходимост тя се коригира, проследява се QT интервала. В случай на torsades de pointes не се назначават антиаритмични средства (препоръчва се pacemaker)
- **Metformin:** Лактацидозата, дължаща се на метформин, може да е свързана с евентуална функционална бъбречна недостатъчност вследствие на употребата на диуретици и особено на бримкови диуретици. Противопоказано е използването на метформин при серумно ниво на креатинина над 15 mg/l (135 micromols/litre) при мъже и 12 mg/l (110 micromols/litre) при жени
- **Йод-съдържащи контрастни средства:** В случаите на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от поява на остра бъбречна недостатъчност, особено при използване на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Необходима е дехидратация преди прилагане на йод-съдържащи средства

- Трициклични антидепресанти (група на имипрамина), невролептици: Потенцират антихипертензивния ефект и увеличават риска от ортостатична хипотензия (адитивен ефект)
- Калциеви соли: Риск от хиперкалциемия, свързан с понижената бъбречна екскреция на калций.
- Cyclosporin: Риск от повишаване на серумния креатинин без промяна в плазмените нива на циклоспорина, дори при отсъствие на повишено излъчване на вода и натрий.
- Кортикостероиди, tetracosactide (системно): Намален антихипертензивен ефект (задръжка на вода и натрий вследствие на кортикостероидите).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: не са наблюдавани тератогенни ефекти при животни, но тъй като този вид изследвания невинаги са показателни за човешкия отговор, Неопамид® трябва да се прилага по време на бременност, само ако е изключително наложително. Основно правило е да се избягва приемането на диуретици при бременност и никога не трябва да се изпозват за третиране на физиологичните отоци по време на бременността. Диуретиците могат да предизвикат фитоплацентарна исхемия с риск за фетална хипотрофия.

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

Тъй като повечето лекарства се екскретират в човешкото мляко, ако употребата на Неопамид® е изключително наложителна, пациентката трябва да преустанови кърменето.

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 артериалното налягане, особено в началото на лечението или ако се включи друг антихипертензивен ЛП. Като резултат може да се наруши способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повечето от клиничните странични ефекти и влиянието върху лабораторни тестове са дозо-зависими и могат да се редуцират чрез определяне на минимална ефективна доза.

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да предизвикат следните ефекти:

По отношение на лабораторните показатели:

- Излъчване на калий с хипокалиемия; това е особено важно при рисковите групи (виж Предпазни мерки).
При клинични опити с индапамид в доза 2,5 mg е установено понижаване на серумния калий след 4 до 6-седмично лечение: при 2.5% от пациентите нивото на серумния калий беше < 3.4 mmol/l и при 10% от пациентите - < 3.2 mmol/l. След 12-седмично лечение средното понижаване на серумната калиева концентрация беше 0.41 mmol/l.

- Хипонатриемия с придружаваща хиповолемия води до дехидратация и постурална хипотензия. Едновременната загуба на хлорни йони вторично води до появата на компенсаторна метаболитна алкалоза. Този ефект е слаб и се проявява рядко.
- Повишаване на серумните концентрации на пикочната киселина и глюкозата по време на лечението. Използването на такива диуретици при пациенти, страдащи от подагра и диабет, трябва внимателно да се прецени (виж 5.1 Фармакодинамични свойства).
- Много по-рядко хематологични разстройства – тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, костномозъчна аплазия и хемолитична анемия.
- В много редки случаи хиперкалциемия.

По отношение на клиничните показатели:

- Чернодробна енцефалопатия може да се развие при увреждания на черния дроб (виж Противопоказания и Предупреждения).
- Реакции на свръхчувствителност, основно дерматологични, при пациенти, предразположени към алергични и астматични прояви.
- Макулопапуларен обрив, *purpura*, възможно обостряне на наличен системен *lupus erythematosus*.
- Гадене, запек, световъртеж, астония, парестезии, главоболие, сухота в устата – наблюдават се рядко и обикновено отслабват с намаляване на дозата.
- В много редки случаи панкреатит.

4.9 Преодзиране

Симптоми: Това са такива, свързани с диуретичния ефект – електролитни нарушения, хипотензия и мускулна слабост. Нарушения във водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия). Клинично е възможно да се появи гадене, повръщане, хипотония, мускулни крампи, световъртеж, сънливост, обърканост, полиурия или олиурия до анурия (дължаща се на хиповолемията).

Справяне с преодзирането: Лечението трябва да бъде симптоматично, насочено към коригирането на електролитните нарушения, като понякога са налага да се направи стомашна промивка и да се предизвика повръщане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивен диуретик. АТС код: C03BA 11.

Неопамид® (индапамид) е нетиазиден сулфонамид с индолов пръстен, принадлежащ към групата на диуретиците. При доза от 2,5 mg на ден Неопамид® упражнява продължителен антихипертензивен ефект при пациенти, страдащи от високо кръвно налягане.

Проучванията върху връзката доза-ефект са показали, че при доза 2,5 mg на ден антихипертензивният ефект е максимален, а диуретичният ефект – субклиничен.

При тази антихипертензивна доза от 2,5 mg на ден Неопамид® намалява съдовата хиперреактивност към норадреналина при пациенти с високо кръвно налягане и намалява общото периферно и артериално съпротивление.

Намесването на екстраренален механизъм на действие в антихипертензивния ефект проличава от запазването на този ефект при функционално анефрични пациенти с високо кръвно налягане.

Съдовият механизъм на действие на Неопамид® включва:

- намаляване контрактилитета на съдовата гладка мускулатура поради модификация на трансмембрания йонен обмен, в частност на калция;
- вазодилатация, дължаща се на стимулация на синтеза на простагландин PGE2 и вазодилататора и тромбоцитен антиагрегант, простагландин PGI2;
- потенциране вазодилатиращото действие на брадикинина;
- Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в проксималната част на дисталния тубул. Той повишава екскрецията на натрий и хлор с урината, а в по-малка степен екскрецията на калий и магнезий, при което повишава диурезата. Антихипертензивната му активност се проявява при дози, при които диуретичните му свойства са слаби. Освен това е показано, че антихипертензивната му активност се запазва при хипертоници без активна бъбречна функция.
- След определена доза терапевтичният ефект на тиазидните диуретици и техните аналози достига едно плато, докато НЛР продължават да се задълбочават. Ако лечението не е ефективно, не трябва да се прави опит да се повишава дозата.

Също така е било демонстрирано, че в краткосрочен и дългосрочен план Неопамид®:

- намалява лявокамерната хипертрофия;
- не променя липидния метаболизъм: триглицериди, LDL- и HDL-холестерол;
- не променя глюкозния метаболизъм, дори при диабетни пациенти с високо кръвно налягане. След продължителна употреба на Неопамид® 2,5 mg при такива пациенти се наблюдава нормализиране на кръвното налягане и значително намаляване на микроалбуминурията.

В заключение, съвместната употреба на Неопамид® 2,5 mg с други антихипертензивни препарати (бета-блокери, калциеви антагонисти, АСЕ-инхибитори) води до подобрен контрол на хипертензията с увеличен отговор в сравнение със самостоятелната терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Индапамид се абсорбира бързо и напълно след перорално приложение. Пикови кръвни нива се достигат след 1 до 2 часа.

Индапамид се концентрира в еритроцитите и се свързва 79% с плазмените протеини и със самите еритроцити. Той се поема от съдовата стена на гладката съдова мускулатура благодарение на високата си липидна разтворимост. 70% от единичната орална доза се елиминират от бъбреците и 23% - от гастро-интестиналния тракт. Индапамид се метаболизира добре, като 7% от непроменения продукт се откриват в урината в рамките на 48 часа след приложението. Елиминационният полу-живот (бета-фаза) на Индапамид е приблизително 15-18 часа. Бъбречната екскреция представлява 60-80% от тоталната екскреция, тъй като индапамид се излъчва под формата на метаболити, процентът на непроменения метаболит в урината е 5%. При бъбречна недостатъчност фармакокинетичните параметри не се променят.

Повторното приемане на индапамид увеличава равновесната плазмена концентрация (платото) в сравнение с еднократния прием, но равновесната плазмена концентрация (платото) остава стабилно във времето, което показва, че не настъпва кумулация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма открития по време на предклинични проби, които биха били от полза на предписващия лекар.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте
Лактоза монохидрат
Натриев лаурилсулфат
Поливидон
Талк
Магнезиев стеарат

Филмирано покритие:

Хидроксипропилметил целулоза
Титаниев диоксид
Талк
Глицерол
Полиетиленгликол 6000

6.2 Несъвместимости

Не са докладвани.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма.

6.5 Данни за опаковката

PVC/алуминиеви блистери

30 филмирани таблетки Неопамид® (2 блистера по 15 таблетки) за перорална употреба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Нео Балканика ЕООД

Ул. "Земляне" 35

София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2009 г.