

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20050138

Разрешение № 11-9394, 20.04.10

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Равел SR 1,5 mg таблетки с удължено освобождаване
Rawel SR 1,5 mg prolonged release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества: 91,12 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване.
Бели, кръгли, леко двойноизпъкнали.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Обичайната доза е една таблетка от 1,5 mg на 24 часа, за предпочитане сутрин. Таблетката да се поглъща цяла, с вода и да не се дъвче.

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

При увредена бъбречна функция (вижте точки 4.3 и 4.4)

При тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано.

Тиазидните и тиазид-подобните диуретици са напълно ефективни, само когато бъбречната функция е нормална или само минимално увредена.

При хора в старческа възраст (вижте точка 4.4)

При хора в старческа възраст креатининът в плазмата трябва да се интерпретира във връзка с възрастта, теглото и пола. Пациентите в старческа възраст могат да се лекуват с Равел, когато бъбречната функция е нормална или минимално увредена.

При пациенти с увредена чернодробна функция (вижте точки 4.3 и 4.4)

При тежко увредена чернодробна функция лечението с Равел е противопоказано.



При деца и юноши

Дакспамил не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради липса на данни за безопасността и ефикасността в тази възрастова група.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към индапамид, към други сулфонамиди или към някое от помощните вещества
- 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 увредена, тиазид-подобните диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия, особено в случай на електролитен дисбаланс. Ако това настъпи, приложението на диуретика трябва да се спре незабавно.

Фоточувствителност

Съобщават се случаи на реакции на фоточувствителност след приложение на тиазиди и тиазид-подобни диуретици (вижте точка 4.8). При реакция на фоточувствителност, по време на лечението, се препоръчва то да се спре. Ако повторното приложение на диуретика се счита за необходимо, се препоръчва да се защитят областите, изложени на слънце или изкуствени UVA.

Помощни вещества

Дакспамил съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени ензимни дефекти, като непоносимост към галактоза, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Специални предпазни мерки при употреба

Водно и електролитно равновесие

Натрий в плазмата

Този показател трябва да се определя преди започване на лечението, а след това на редовни интервали. Всяко диуретично лечение може да причини хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Понижението на натриевите нива може първоначално да е асимптоматично и затова е необходимо редовно изследване. То трябва да е по-често при пациенти в старческа възраст и при пациенти с цироза (вижте точки 4.8 и 4.9).

Калий в плазмата

Изчерпването на калия и развитието на хипокалиемия е основният риск при тиазидните и тиазид-подобните диуретици. Рискът от хипокалиемия (< 3,4 mmol/l) трябва да се предотврати при определени рискови групи като хора в старческа възраст, хора с недोхранване и/или приемащи множество лекарства, пациенти с цироза с оток и асцит, исхемична болест на сърцето и пациенти със сърдечна недостатъчност. В такива случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от аритмия.

Пациентите с удължен QT интервал също са с повишен риск, независимо от това дали произходът е конгенитален или ятрогенен. Хипокалиемията (както и брадикардията) е

предразполагащ фактор за поява на тежки аритмии, и по специално потенциално фаталните *torsades de pointes*.

По-често мониториране на плазмените нива на калия се изисква при всички по-горе посочени случаи. Първото определяне на плазмените нива на калия трябва да се извърши през първата седмица след началото на лечението.

Ако се открие хипокалиемия, е необходима нейната корекция.

Калций в плазмата

Тиазидни и тиазид-подобните диуретици могат да понижат уринната екскреция на калций и да причинят леко и преходно повишение на плазмените нива на калция. Изявената хиперкалциемия може да се дължи на предшестващ недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. В такива случаи лечението трябва да се спре преди да се изследва функцията на паратиреоидната жлеза.

Глюкоза в кръвта

Проследяването на кръвната глюкоза е важно при диабетици, особено на фона на хипокалиемия.

Пикочна киселина

При хиперурикемични пациенти може да е повишена склонността към подагрозни пристъпи.

Бъбречна функция и диуретици

Тиазидните и тиазид-подобните диуретици са напълно ефективни, само когато бъбречната функция е нормална или минимално увредена (плазмени нива на креатинина под стойността от 25 mg/l, т.е. 220 $\mu\text{mol/l}$ за възрастни). При хората в старческа възраст стойността на плазмените креатининови нива трябва да се интерпретира като се отчетат влиянието на възрастта, телото и пола на пациента.

Вторичната хиповолемия в резултат на загубата на вода и натрий, индуцирана от диуретика в началото на лечението, причинява понижаване на гломерулната филтрация. Вследствие на това може да настъпи повишение на нивата на уреята и креатинина. Тази транзиторна функционална бъбречна недостатъчност няма нежелани последствия при пациентите 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 положителен резултат при допинг тестовете.

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

1. Комбинации, които не се препоръчват

Литий

Съпътстващата употреба на лития може да доведе до повишаване на плазмените му нива с признаци на предозиране, както при безсолна диета (редукция на екскрецията на лития с урината). Ако обаче употребата на диуретици е необходима, се изискват строго мониториране на плазмените нива на литий и корекция на дозата му.

2. Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Лекарства, индуциращи torsades de pointes

- клас Ia антиаритмични средства (хининин, хидрохининин, дизопирамид)

- клас III антиаритмични средства (амиодарон, соталол, дофетилид и ибутилид)
- някои антипсихотични средства: фенотиазини (хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол),
- други: бепридил, цизаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, интравенозен винкамин

Съвместната употреба на индапамид с някое от тези лекарства, особено при наличие на хипокалиемия, повишава риска от поява на камерни аритмии, по специално *torsades de pointes*. Да се следи за поява на хипокалиемия и да се коригира, ако е необходимо, преди започване на комбинацията. Препоръчва се клинично проследяване, както и проследяване на плазмените електролити и ЕКГ.

Да се използват вещества, които нямат недостатъка да провокират появата на *torsades de pointes* в условията на хипокалиемия.

Нестероидни противовъзпалителни средства (системно приложение), включително COX-2 селективни инхибитори, високи дози салицилова киселина ($\geq 3\text{g/ден}$)

Възможно понижение на антихипертензивния ефект на индапамид.

Риск от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (понижение на гломерулната филтрация). Пациентът трябва да е добре хидратиран и да се мониторира бъбречната функция от началото на лечението.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE)

,Когато се започва лечение с ACE инхибитор, при наличие на натриев дефицит (специално при пациенти със стеноза на бъбречната артерия), има риск от внезапна поява на хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност.

При *хипертония*, когато предхождащото диуретично лечение може да доведе до натриев дефицит, е необходимо:

- или да спрете диуретика 3 дни преди започване на лечение с ACE инхибитора и да започнете отново калий несъхраняващия диуретик, ако е необходимо,
- или да започнете с ниска начална доза от ACE инхибитора и да я повишавате постепенно.

При *застойна сърдечна недостатъчност* да се започне с много ниска доза ACE инхибитор по възможност след понижаване на дозата на съпътстващия калий губещ диуретик.

При *всички случаи* да се проследява бъбречната функция (креатинин в плазмата) през първите седмици от лечението с ACE инхибитор.

Други вещества, причиняващи хипокалиемия:

- амфотерицин В (IV приложение),
- глюкокортикоиди и минералкортикоиди (системно приложение),
- тетракозактид,
- стимулиращи лаксативи

Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект).

Проследяване на плазмените калиевите нива и корекция, ако е необходима. Особено внимание е необходимо в случаи на съпътстващо лечение с дигиталис. Трябва да се използват нестимулиращи лаксативи.

Баклофен

Повишен антихипертензивен ефект.

Пациентът трябва да е добре хидратиран и да се мониторира бъбречната функция от началото на лечението.

Дигиталисови препарати

Хипокалиемията благоприятства проявата на токсичните ефекти на дигиталисовите препарати. Плазмените калиеви нива и ЕКГ трябва да се мониторира и при необходимост да се коригира лечението.

3. Комбинации, които трябва да се имат предвид

Калий съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Докато рационалните комбинации са полезни при някои пациенти, хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет) може да се появи въпреки това.

Плазмените калиеви нива и ЕКГ трябва да се проследяват и да се преразгледа лечението, ако е необходимо.

Метформин

Повишен е риска от поява на лактатна ацидоза, индуцирана от метформин, дължаща се на възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с приложението на диуретици и по-специално бримкови диуретици.

Да не се използва метформин, когато плазмените нива на креатинина превишават 15 mg/l (135 $\mu\text{mol/l}$) при мъже и 12 mg/l (110 $\mu\text{mol/l}$) при жени.

Йодсъдържащи контрастни вещества

На фона на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от настъпването на остра бъбречна недостатъчност, особено когато се използват високи дози йодсъдържащи контрастни вещества.

Трябва да се извърши рехидратация преди да се прилагат йодсъдържащи съединения.

Имитрамин-подобни антидепресанти, невролептици

Увеличаване на антихипертензивния ефект и риска от поява на ортостатична хипотония се повишават (адитивен ефект).

Калций (соли)

Риск от хиперкалциемия поради пониженото елиминиране на калций с урината.

Циклоспорин, такролимус

Риск от повишаване на креатинина без промяна в нивата на циклоспорин в кръвообращението, дори когато няма изчерпване на вода/натрий.

Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение)

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

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

По правило приложението на диуретици трябва да се избягва при бременни жени и никога не трябва да се използва като лечение на физиологични отоци на бременността. Диуретиците могат да доведат до фетоплацентарна исхемия с риск за нарушаване на феталния растеж.

Кърмене

Кърменето не е препоръчително (индапамид се екскретира в човешката кърма).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Равел SR незначително повлиява способността за шофиране и работа с машини. Индапамид не повлиява вниманието, но в отделни случаи могат да настъпят различни реакции във връзка с понижението на кръвното налягане, особено в началото на лечението, или когато се добави друго антихипертензивно лекарство. В резултат на това способността за шофиране или работа с машини може да е нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Много чести ($\geq 1/10$);
- чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
- редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);
- много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група нежеланите реакции са подредени в низходящ ред на тяхната сериозност. Повечето нежелани реакции, отнасящи се за клиничните и лабораторните параметри са дозозависими.

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушения на нервната система

Редки: вертиго, умора, главоболие, парестезия

Сърдечни нарушения

Много редки: аритмия, хипотония

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: вероятност за поява на чернодробна енцефалопатия при известна чернодробна недостатъчност (вижте точки 4.3 и 4.4)

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: бъбречна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица с предразположение към алергични реакции или астматични пристъпи:

- Чести: макулопапулозни обриви
- Нечести: пурпура
- Много редки: ангионевротичен едем и/или уртикария, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson

С неизвестна честота: възможно влошаване на известен дисеминиран лупус еритематозус.

Съобщават се случаи на реакции на фоточувствителност (вижте точка 4.4).

Изследвания

По време на клинични проучвания, хипокалиемия (плазмен калий <3,4 mmol/l) е регистрирана при 10 % от пациентите и < 3,2 mmol/l при 4 % от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмици лечение средното намаляване на плазмения калий е 0,23 mmol/l.

Много редки: хиперкалциемия

С неизвестна честота:

- Изчерпване на калия с хипокалиемия, особено тежка при някои рискови групи (вижте точка 4.4).

- Хипонатриемия с хиповолемия, водици до дехидратация и ортостатична хипотония. Съпътстващата загуба на хлорни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата на тази реакция е ниска, а сериозността - лека.

- Повишение на пикочната киселина и на глюкозата в плазмата по време на лечението. Удачността на тези диуретици трябва да бъде много внимателно преценена при пациенти с подагра и диабет.

4.9 Предозиране

Симптоми

За индапамид е доказано, че не е токсичен в доза до 40 mg, т.е. 27 пъти по-голяма от терапевтичната доза.

Признаците на остра интоксикация се изразяват под формата на водно-електролитен дисбаланс (хипонатриемия, хипокалиемия), които се манифестират с гадене, повръщане, хипотония, гърчове, вертиго, замаяност, обърканост, полиурия или олигурия до степен на анурия (поради хиповолемия).

Лечение

Началните мерки включват бързо елиминиране на погълнатото вещество(а) чрез стомашна промивка и/или приложение на активен въглен, последвано от възстановяване на водното/електролитното равновесие в специализирано заведение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: сулфонамиди, немодифицирани
АТС код: С03ВА11

Индапамид е сулфонамидно производно, фармакологично е сроден с диуретиците от групата на тиазидите, които инхибират абсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент на тубулите. Той повишава уринната екскреция на натрий и хлориди, като така повишава диурезата. В по-малка степен се повишава екскрецията на калиеви и магнезиеви йони. В допълнение на диуретичния си ефект, индапамид проявява и съдов ефект, водещ до понижаване на артериолното и периферното съдово съпротивление.

В клинични проучвания от фаза II и III, прилагането на индапамид като монотерапия показва антихипертензивен ефект, който продължава 24 часа. Този ефект настъпва при дози, при които диуретичният ефект е лек.

Индапамид понижава левокамерната хипертрофия.

Антихипертензивния ефект на тиазид-подобните диуретици, включително индапамид, не се увеличава с увеличаване на приложената доза, докато честотата на нежеланите реакции продължава да се увеличава. Ако лечението не е ефективно, дозата не трябва да се повишава.

Проучвания при кратко-, средно- и дългосрочно приложение на индапамид, за разлика от

другите диуретици, показват че той:

- няма никакъв ефект върху липидната обмяна: триглицериди, холестерол в LDL и холестерол в HDL, триглицериди;
- няма никакъв ефект върху въглехидратната обмяна, дори при диабетно болни с хипертония.

5.2 Фармакокинетични свойства

Индапамид 1,5 mg се произвежда под формата на таблетки с удължено освобождаване.

Абсорбция

Фракцията освободен индапамид се резорбира бързо и почти напълно през стомашно-чревния тракт. Приемът на храна леко повишава скоростта на резорбция, но няма никакво влияние върху количеството на резорбираното лекарство. Пиковото серумно ниво след прием на еднократна доза настъпва около 12 часа след приема. След достигане на равновесно състояние, варирането в лекарствените серумни нива между два приема намалява. Въпреки това съществува интериндивидуална вариабилност.

Разпределение, метаболизъм и елиминиране

Свързването на индапамид с плазмените белтъци е в 79 %. Плазменото време на полуживот е 14 до 24 часа (средно 18 часа). Равновесно състояние се достига след 7 дни. Повторното приложение не води до кумулиране.

Индапамид се метаболизира предимно в черния дроб. Около 70 % от индапамида се елиминира през бъбреците, в по-голямата си част като неактивни метаболити (фракцията на непромененото лекарство е 5%). Около 22 % от индапамида се екскретира с фецеса под формата на неактивни метаболити.

Пациенти с висок риск

Фармакокинетичните параметри не се променят при пациенти с увредена бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за приложение при хора на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, хронична токсичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност.

Приложението на най-високите дози перорално при различни видове животни (40 до 8000 пъти по-високи от терапевтичната доза) показва влошаване на диуретичните свойства на индапамид. Основните симптоми на интоксикаране, появили се по време на проучванията на остра токсичност с индапамид, приложен интравенозно или интраперитонеално са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация. По време на изпитванията с индапамид не са наблюдавани мутагенни и канцерогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат

Повидон К30

Хипромелоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Целулоза, микрокристална

Магнезиев стеарат

Филм покритие:

Хипромелоза

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC / PVDC фолио): 20 таблетки с удължено освобождаване (2 блистерни опаковки по 10 таблетки) в кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC / PVDC фолио): 30 таблетки с удължено освобождаване (3 блистерни опаковки по 10 таблетки) в кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC / PVDC фолио): 90 таблетки с удължено освобождаване (9 блистерни опаковки по 10 таблетки) в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П 10479

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ

08.03.2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

март 2010 г.