

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pisizif SR 1.5 mg film coated sustained release tablets
Писизиф SR 1.5 mg филмирани таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка с удължено освобождаване съдържа 1.5 mg Indapamide
За пълния списък на помощните вещества виж т.б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки с удължено освобождаване.
Бели, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Прилага се за лечение на артериална хипертония – първична или вторична, включително и при болни в стадий на хронична бъбречна недостатъчност, самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства за продължително време.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Една таблетка за 24 часа, за предпочитане сутрин, да се приема цяла, без да се сдъвква. Действието е постепенно и намаляването на кръвното налягане може да продължи, без да достигне максимум в рамките на няколко месеца след започване на лечението.

Ако еднократният дневен прием на Pisizif SR не постигне антихипертензивен ефект, може да бъде добавено друго антихипертензивно средство, напр. бета-блокери, АСЕ-инхибитори, метилдопа, клонидин и други адренергични блокиращи средства. Включването в терапията на диуретици, които могат да причинят хипокалиемия, не е препоръчително.

При по-високи дози, антихипертензивният ефект на indapamide не се засилва, но се повишава салуретичният ефект.

Употреба в гериатрията:

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

Деца:

Не се препоръчва употребата на Pisizif SR при деца, поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

Pisizif SR не се препоръчва при:

- свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества
- свръхчувствителност към сулфонамиди



- неотдавнашни мозъчно-съдови инциденти
- анурия
- тежка бъбречна недостатъчност
- чернодробна енцефалопатия или тежки нарушения на чернодробната функция
- хипокалиемия

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 пациентите с удължена 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 често се наблюдава при по-възрастни пациенти с цироза.

В случай на влошаване на съществуваща бъбречна недостатъчност се препоръчва лечението с Pisizif SR 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 хиперпаратиреодизъм. 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 indapamide не се диализира.

Въпреки че Pisizif SR може спокойно да се предписва на хипертензивни пациенти с нарушена бъбречна функция, лечението трябва да бъде преустановено, ако има признаци за задълбочаване на бъбречната недостатъчност.

Тиазидните диуретици и техните аналози са изцяло ефективни само при нормална бъбречна функция или при минималното и увреждане (стойности на серумния креатинин при възрастни под 25 mg/l, т.е. 220 μmol/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 хиперурикемични пациенти може да бъде повишен рискът от поява на подагрозни пристъпи и е необходимо определянето на дозата да бъде според плазменото ниво на пикочната киселина.

При нарушена чернодробна функция, indapamide може да причини чернодробна енцефалопатия, като приложението на Pisizif SR трябва да се прекрати.

Вниманието към спортисти е насочено поради факта, че активното вещество, което се съдържа в таблетките, може да предизвика позитивиране на резултатите при допингов контрол.

Този лекарствен продукт съдържа помощното вещество лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва комедикацията на Pisizif SR със следните лекарствени продукти:

- Диуретици (риск от елетролитен дисбаланс); лекарствени продукти, 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.
- НСПВС (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 минералкортикоиди (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 терапията.
- 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 предшестващото 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 инхибитори 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. Противопоказано е използването на метформин при серумно ниво на креатинин 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 от 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 не винаги са показателни за човешкия отговор, Pisizif SR може да се прилага по време на бременност, само ако е изключително наложително. Основно правило е да се избягва приемът на диуретици по време на бременност и никога не трябва да се използват за третиране на физиологичните отоци по време на бременност. Диуретиците могат да предизвикат фетоплацентарна исхемия с риск за фетална хипотрофия.



Кърмене

Не се препоръчва кърмене по време на лечението с Pisizif SR (indapamide се екскретира с майчиното мляко).

Ако употребата е наложителна, пациентките трябва да преустановят кърменето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Indapamide 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 лекарствен продукт. Като резултат може да се наруши способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Голяма част от нежеланите лекарствени реакции, отнасящи се до клиничните или лабораторните параметри са зависими от дозата.

Тиазид-сродните диуретици, включително индапамид, могат да причинят:

Нарушения в кръвоносната и лимфната система:

Много рядко: тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия.

Нарушения на нервната система

Рядко: световъртеж, главоболие, парестезии, лесна уморяемост

Сърдечни нарушения

Много рядко: аритмия, хипотензия

Стомашно-чревни нарушения:

Гадене, запек, сухота в устата

Много рядко: панкреатит

Хепато-билиарни нарушения

При наличието на чернодробна недостатъчност е възможна чернодробна енцефалопатия (виж Противопоказания и специални предупреждения).

Много рядко: абнормална чернодробна функция.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

- Хиперсензитивни реакции, предимно дерматологични, (обичайни: макулопапуларни обриви; необичайни: пурпура) при индивиди, които са предразположени към алергични и астматични прояви.
- Възможно влошаване на предварително съществуващ остър дисеминиран lupus erythematosus

Лабораторни параметри:

По време на клинични изпитвания, 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 лечение. След 12 седмици лечение средният спад на плазмения калий е бил 0.23 mmol/l.

- Загуба на калий с хипокалиемия, особено сериозна за някои хора с висок риск.
- Хипонатриемия с хиповолемия, която е причина за дехидратацията и ортостатична хипотензия. Успоредната загуба на хлорни йони може да доведе до хронична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са слаби



- Повишение 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.
- Много рядко – хиперкалциемия.

4.9. Предозиране

Симптоми: Свързани са с диуретичния ефект на Pisizif SR – 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).

Лечение: Лечението е симптоматично насочено към коригиране на електролитните нарушения, като понякога се налага да се направи стомашна промивка и да предизвика повръщане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивен диуретик

АТС код: С 03 ВА 11

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично свързан с тиазидните диуретици, които действат чрез подтискане на реабсорбцията на натрия в проксималната част на дисталния тубул. 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 осъществява антихипертензивно действие.

При проучвания от фаза II и III с използването на монотерапия се е проявил антихипертензивния ефект, който е продължил 24 часа. Това се е проявило при дози, които са със слаб диуретичен ефект.

Антихипертензивната активност на индапамид е свързана с подобряване на комплайнса на артериите и намаление на артериоларната и периферната резистентност.

Той намалява лявоventрикулната хипертрофия.

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

Установено е също, че краткосрочно, средносрочно и продължително лечение на пациенти с хипертензия индапамидът:

- не повлиява липидния метаболизъм: триглицериди, холестерол с ниска плътност и холестерол с висока плътност;
- не повлиява въглеводния метаболизъм, даже при пациенти с диабет и хипертензия;

В заключение, съвместната употреба на Pisizif SR с други антихипертензивни лекарства (бета-блокери, калциеви антагонисти, ACE-инхибитори) води до подобрен контрол на хипертензията с увеличен отговор в сравнение със самостоятелната терапия.

5.2. Фармакокинетични свойства

Pisizif SR се предлага в доза за удължено освобождаване.

Абсорбция

Фракцията на индапамид, която се освобождава се абсорбира бързо и без остатък чрез гастроинтестиналния тракт.

Храненето слабо повишава скоростта на абсорбцията, но не въздейства на количеството на абсорбираното вещество.

Пиковото ниво в серума след еднократна доза се получава около 12 часа след приема. повторното въвеждане намалява вариациите в серумните нива между двете дози.



Съществува индивидуална вариабилност.

Разпределение

Свързването на indapamide с плазмените белтъци е 79%.
Полуживотът в плазмата 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 фекално (22%) във 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 въведени орално на животински видове (40 до 8000 пъти терапевтичната доза) са показали засилване на салуретичните свойства на indapamide. Главните симптоми на отравянето в остри опити за токсичност с индапамид, въведени интравенозно или интраперитонеално са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикарсия и периферна вазодилатация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Име на помощното вещество:	Количество в mg
Сърцевина на таблетката:	
Lactose monohydrate	144.22
Pregelatinized Starch	6.88
Hypromellose	50.00
Colloidal Silicon Dioxide	0.40
Magnesium Stearate	1.00
Външен слой на таблетката:	
Hypromellose	2.80
Macrogol 6000	0.43
Titanium dioxide	0.85

6.2. Несъвместимости

Не са докладвани.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C.



6.5. Данни за опаковката

Всяка опаковка съдържа три блистера (PVC/Alu) поставени в картонена кутия. Всеки блистер съдържа 10 таблетки с удължено освобождаване.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЧАЙКАФАРМА ВИСОКОКАЧЕСТВЕНИТЕ ЛЕКАРСТВА АД
гр. Варна 9000, "Н.Й.Вапцаров" № 1, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2007

