

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

INDIPAM
ИНДИПАМ

П - 6552 / 21.12.2009

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	21.12.2009
Одобрено:	45 / 14.12.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИНДИПАМ 2,5 mg филмирани таблетки
INDIPAM 2,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа индапамид (*indapamide*) 2,5 mg
Помощно вещество: лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Двойно изпъкнали филмирани таблетки с бял или почти бял цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Прилага се самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Таблетките се приемат цели с вода след или преди хранене.

Възрастни

Препоръчвана дневна доза 2,5 mg, като еднократен прием, сутрин.

Действието на продукта по отношение на повишеното артериално налягане се проявява постепенно, като до няколко месеца след започване на лечението е възможно да не достигне максимален ефект.

Не се препоръчва прием на по-високи дози, тъй като не е установена корелация между размера на дозата и антихипертензивния ефект, но диуретичният ефект е значим. В случай, че с посочената дневна доза не се постига необходимия контрол на артериалното налягане в съображение следва да влезе включване на допълнителни антихипертензивни средства, като бета-блокери, АСЕ инхибитори, метилдопа, клонидин и други адренергични блокери.

Не се препоръчва едновременно приложение с диуретици, поради риск от развитие на хипокалиемия.

Няма данни за rebound ефект след спиране на лечението с продукта.

Бъбречни нарушения

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min.) лечението с продукта е противопоказано.

Тиазидните и подобни на тях диуретици са напълно ефективни само когато б
лни в напреднала възраст



При лица в напреднала възраст е необходимо преди започване на лечението да бъде изследван креатининовия клирънс и оценен съобразно възрастта, телесното тегло и пола.

Възрастните болни могат да бъдат лекувани с продукта в случай, че бъбречната функция е запазена или нарушенията са минимални.

Чернодробни нарушения

При тежки чернодробни увреждания, лечението с продукта е противопоказано.

Деца и подрастващи

Не се препоръчва приложението на продукта при деца и подрастващи, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3. Противопоказания

Продуктът не трябва да се прилага при:

- свръхчувствителност към индапамид, други сулфонамиди или някоя от другите съставки на продукта;
- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min.);
- чернодробна енцефалопатия или тежки нарушения на чернодробната функция;
- хипокалиемия.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

При нарушения в чернодробната функция, тиазидните и подобни на тях диуретици могат да предизвикат чернодробна енцефалопатия, особено в случаите на електролитен дисбаланс. В тези случаи е необходимо приемът на диуретици да бъде прекратен незабавно.

Индапамид, както и другите тиазидни диуретици, трябва да се използват внимателно при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малка промяна във водния или електролитен баланс може да провокира развитие на чернодробна кома.

Съобщени са случаи на развитие на фоточувствителност при прием на тиазидни и сходни диуретици (вж. т. 4.8). В случай на поява на реакции на фоточувствителност се препоръчва прекратяване на лечението с тях. В случай, че се налага повторно започване на лечение с продукти от тази група е необходимо на пациента да бъдат препоръчани подходящи мерки и средства за защита на рисковите зони от директна слънчева светлина или други източници на ултравиолетови лъчи.

Продуктът съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

Предпазни мерки при употреба

Воден и електролитен дисбаланс

Необходим е периодичен контрол на стойностите на серумните електролити. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на клинични белези за воден или електролитен дисбаланс, като хипонатриемия, хипохлоремия, алкалоза



или хипокалиемия. Предупреждаващи признаци са сухота в устата, жажда, слабост, гадене, летаргия, обърканост, мускулни болки и крампи, хипотония, олигурия, тахикардия и гастроинтестинални смущения. Контролът на серумните електролити е особено важен при пациентите с ексцесивно повръщане или на терапия с парентерални вливания, пациенти със заболявания, при които често се наблюдава електролитен дисбаланс като сърдечна недостатъчност, бъбречни заболявания и цироза, пациенти на диета с ограничен прием на сол.

Серумен натрий

Преди започване на лечението е необходимо определяне серумните нива на натрия, а в хода на лечението тяхното регулярно контролиране. Всяко лечение с диуретици може да предизвика хипонатриемия, понякога с много сериозни последствия. Понижаването на плазменото ниво на натрия първоначално може да бъде безсимптомно, поради което е важен регулярния контрол на този показател, особено при възрастни болни или пациенти с чернодробни заболявания.

Серумен калий

Понижаване на серумните концентрации на калия е значим риск при лечение с диуретици от групата на тиазидите. Възможността от хипокалиемия (стойности на серумни калий $< 3.4 \text{ mmol/l}$) е по-висока и трябва да бъде превантирана при високорисковите групи пациенти, като възрастни, пациенти с чернодробни заболявания, отоци, асцит, коронарна болест и сърдечна недостатъчност, болни с малнутриция. Рискови са и пациентите с удължен QT интервал, независимо дали е с конгенитален или ятрогенен произход.

Хипокалиемията при тези групи пациенти е предразполагащ фактор за настъпване на сериозни аритмии, включително и на фатални пристъпни аритмии тип "torsades de pointes". Хипокалиемията усилва кардиотоксичността на дигиталисовите гликозиди и се повишава рискът от развитие на аритмии.

При тези категории болни е необходим чест контрол на стойностите на серумния калий, като първото изследване трябва да бъде извършено през първата седмица от началото на лечението. Установената хипокалиемия трябва да бъде коригирана своевременно.

Серумен калций

Тиазидните и подобни диуретици могат да понижат бъбречната екскреция на калций и да предизвикат леко и транзиторно покачване на серумните му концентрации. Една хиперкалциемия може да се дължи на неразпознат преди това хиперпаратиреодизъм. В тези случаи се препоръчва прекъсване на лечението до изследване на паратиреоидната функция.

Кръвна захар

Необходим е периодичен контрол на кръвната захар по време на лечението. При прием на тиазидни диуретици може да се манифестира латентен диабет или да се повишат инсулиновите нужди при болни със захарен диабет.



Пикочна киселина

Серумните концентрации на пикочната киселина могат да се повишат, което да провокира подагрозни кризи. Необходим е периодичен контрол на този показател по време на лечението.

Бъбречна функция и лечение с диуретици

Тиазидните диуретици са ефективни само когато бъбречната функция е запазена или минимално нарушена (креатиниво клирънс < 25 mg/l или 220 µmol/l при възрастни). При лица в напреднала възраст тези стойности трябва да бъдат оценявани на базата на възрастта, телесното тегло и пола.

Хиповолемията, впоследствие и загубата на вода и натрий, предизвикано от диуретика при започване на лечение с него води до намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до покачване кръвните нива на уреята и серумния креатинин. Тази транзиторна бъбречна недостатъчност не е от голямо значение при лица с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна.

В случай, че се установи прогресивно влошаване на бъбречната функция, приемът на продукта трябва да бъде преустановен, а в хода на лечението е необходим периодичен контрол на бъбречната функция.

Спортисти

Индапамид може да предизвика позитивиране на резултатите при допингов контрол.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации, които не се препоръчват

Литиеви продукти – диуретиците, в това число индапамид не следва да се прилагат едновременно с литий-съдържащи продукти, тъй като те намаляват бъбречния клирънс на последните и така се повишава рискът от литиева интоксикация. В случай, че използването на диуретици е наложително е необходим внимателен мониторинг на плазмените литиеви нива.

Диуретици – едновременното приложение на индапамид с диуретици (буметанид, фуросемид, пиретанид, тиазиди, ксипамид) не се препоръчва, тъй като е възможно да доведе развитие на хипокалиемия.

Комбинации, които изискват предпазни мерки

Не-антиаритмични лекарствени продукти, предизвикващи "torsades de pointes"

- клас Ia антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
- клас III антиаритмични средства (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- антипсихотици – фенотиазини (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други (бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин IV)



При едновременно приложение на индапамид с някое от посочените лекарства съществува повишен риск от камерни аритмии, включително "torsades de pointes". Хипокалиемията, брадикардията и предшествващ удължен QT интервал са рискови фактори. Необходим е контрол на хипокалиемията и коригирането и преди започване на лечение, включващо индапамид и някои от сходните му продукти. Препоръчва се клиничен мониторинг, контрол на плазмените електролити и ЕКГ-контрол.

Препоръчва се използването на лекарства, които съдържат активни вещества които нямат склонност да предизвикват "torsades de pointes" в резултат на хипокалиемия.

Нестероидни противовъзпалителни средства, вкл. COX-2 селективни инхибитори, високи дози салицилова киселина (> 3 g/дневно), прилагани системно

Възможно е намаляване на антихипертензивния ефект на индапамид.

Съществува риск от развитие на остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация). Необходимо е адекватно хидратиране и контрол на бъбречната функция при започване на лечението.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори)

Съществува риск от внезапно развитие на екстремна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност в началото на лечение с индапамид и АСЕ инхибитори, особено при пациенти с хипонатриемия, както и при такива със стеноза на бъбречната артерия.

При хипертония, в случай, че предшествващото лечение с диуретици е предизвикало хипонатриемия е необходимо:

- или прекратяване приложението на диуретика 3 дни преди включването на АСЕ инхибитор
- или началото на лечението с АСЕ инхибитор да започне с ниски начални дози, които постепенно да бъдат повишени.

При застойна сърдечна недостатъчност лечението трябва да започне с много ниски дози АСЕ инхибитор и след редуциране на дозата на калий-губещия диуретик.

Във всички случаи през първите седмици на лечението с АСЕ инхибитори е необходимо проследяване на бъбречната функция (серумен креатинин).

Лекарства, водещи до хипокалиемия: амфетерин IV, глюко- и минералкортикостероиди за системно приложение, тетракозактид, стимулиращи лаксативи

Съществува повишен риск от хипокалиемия, в резултат на адитивен ефект. Препоръчва се адекватно хидратиране на пациента, контрол на бъбречната функция преди започване на лечението.

Необходимо е мониториране на плазмения калий и корекция при необходимост. Препоръчва се използване на нестимулиращи лаксативи.



Баклофен

Повишава антихипертензивния ефект. Необходимо е адекватно рехидратиране на пациента и контролно изследване на бъбречната функция преди започване на лечението.

Дигиталисови препарати

Предхождаща хипокалиемия повишава риска от дигиталисова интоксикация. Необходимо е проследяване на плазмените калиеви концентрации и ЕКГ мониториране, в съображение влиза и коригиране на лечението и/или дозата.

Комбинации, които изискват внимание

Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Необходима е оценка доколко такава комбинация е подходяща при конкретния пациент, от гледна точка на възможните хипокалиемия или хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет. Необходимо е мониториране на стойностите на серумния калий, ЕКГ контрол и при нужда преоценка на лечението.

Метформин

Възможно е развитие на лактацидоза при приложение на метформин, вследствие евентуална функционална бъбречна недостатъчност, провокирана от лечение с диуретици и особено с бримкови диуретици. Метформин не трябва да се прилага, когато плазменият креатинин надвишава 15 mg/l (135 $\mu\text{mol/l}$) при мъжете и 12 mg/l (110 $\mu\text{mol/l}$) при жените.

Йод-съдържащи контрастни продукти

При състояние на дехидратация, предизвикана от прием на диуретици е налице повишен риск от развитие на остра бъбречна недостатъчност при използване на високи дози йод-съдържащи контрастни продукти. Необходимо е рехидратация преди тяхното използване.

Имипрамин-подобни антидепресанти, невролептици

В резултат на адитивен ефект е възможно значимо усилване на антихипертензивния ефект и е налице опасност от развитие на ортостатична хипотония.

Калций, вкл. калциеви соли

Възможност от хиперкалциемия вследствие намалената бъбречна екскреция на калция.

Циклоспорин, такролимус

Риск от повишение на плазмения креатинин, без промяна в циклоспориновите нива, независимо от налично водно/електролитно изчерпване.



Кортикостероиди/тетракозактиди за системно приложение

Може да се наблюдава намаление на антихипертензивния ефект в резултат на задръжка на вода и натрий като ефект от действието на кортикостероидите.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Приложението на диуретици трябва да се избягва по време на бременност, като тези продукти не следва да бъдат прилагани и за лечение на физиологичните отоци по време на бременност.

Диуретиците могат да предизвикат фетоплацентарна исхемия, която да доведе до повишен риск от нарушения в развитието и растежа на фетуса.

Кърмене

Не се препоръчва приложението на продукта по време на кърмене. Индапамид се екскретира с майчиното мляко.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индапамид оказва слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Не влияе върху бдителността, но в някои отделни случаи хипотензивния му ефект може да повлияе способността за шофиране и работа с машини, особено в началото на лечението или при включване на друг антихипертензивен продукт.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Основните нежелани реакции, отнасящи се към клинични симптоми и лабораторни показатели са доза-зависими.

Следната терминология е била използвана при класифицирането на нежеланите лекарствени реакции по отношение на тяхната 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 ($< 1/10,000$), неизвестни (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушения на нервната система

Редки: вертиго, умора и изтощение, главоболие, парестезии.

Сърдечни нарушения

Много редки: аритмия, хипотония.

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: повръщане

Редки: гадене, запек, сухота в устата

Много редки: панкреатит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: бъбречна недостатъчност

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: нарушения в чернодробната функция



Неизвестни: възможност от развитие на чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Реакции на свръхчувствителност, основно от страна кожата, особено при лица с предиспозиция към алергични реакции и астма:

Чести: макулопапуларен обрив

Нечести: пурпура

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

Неизвестни: възможно влошаване на съществуващ остър дисеминиран lupus erythematosus.

Съобщени са случаи на фотосенсибилизация.

Лабораторни показатели

В хода на клинични проучвания е била наблюдавана хипокалиемия (стойности на плазмения калий <3.4 mmol/l) при 10 % от пациентите и < 3.2 mmol/l при 4 % от пациентите след 4 до 6 седмично лечение. След 12 седмично лечение средното понижение на стойностите на плазмения калий е било 0.23 mmol/l).

Много редки: хиперкалциемия

Неизвестни:

- Изчерпване на калия, водещо до хипокалиемия, в някои случаи сериозна при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4).

- Хипонатриемия с хиповолемия, водеща до дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлорни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза. Честотата и изразеността на този ефект е слаба.

Повишение на плазмените концентрации на пикочната киселина и кръвната захар по време на лечението: използването на тези диуретици трябва да бъде преценявано много внимателно при пациенти с подагра или диабет.

4.9. Предозиране

Клинична симптоматика

Индапамид не е токсичен в дози до 40 mg; тази доза надвишава 27 пъти препоръчаната терапевтична доза.

Клиничната картина на остро предозиране се характеризира със симптомите на водно/електролитни нарушения – хипонатриемия, хипокалиемия, които клинично се изявяват с гадене, повръщане, хипотония, крампи, вертиго, сънливост, потиснатост, полиурия или олигурия, които могат да достигнат до анурия при състояние на хиповолемия.

Лечение

Първоначалните мерки включват бързото елиминиране на приетото количество активно вещество посредством гастро-интестинален лаваж, прием на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитния баланс до нормални стойности в специализиран център.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Сулфонамидни диуретици

АТС код: С 03 ВА 11

Индапамид е сулфонамиден антихипертензивен диуретик, съдържащ индолов пръстен. Въпреки че химически е различен от тиазидните диуретици, той е фармакологично свързан с тях, тъй като мястото на неговото действие върху нефрона е същото като на тиазидните диуретици: кортикалният разреждащ сегмент, разположен в проксималната част на дисталния тубул. Неговата антихипертензивна активност може да се обясни с понижаване на общото периферно съдово съпротивление, демонстрирано при хипертоници чрез корекция на тяхната съдова хиперактивност към катехоламини.

Тази вазодилатация се постига посредством два синергични механизма:

- Бъбречен салуретичен ефект, подобен на този на тиазидите, който коригира натриевото претоварване на артериалната стена при хипертоници;
- Директен съдов ефект, дължащ се на неговата липофилност, който му позволява да прониква в съдовата стена и да упражнява следните ефекти:
 - регулиране на калциевия инфлукс в съдовите гладко мускулни клетки (модифициране на трансмембрания калциев транспорт),
 - повишаване синтезата на PGE₂ (вазодилатиращ простагландин секретиращ се от ендотела).

Този директен съдов ефект е много по-изявен отколкото при другите диуретици, поради селективното свързване, дължащо се на голямата липофилност на индапамид. Индапамид понижава периферната съдова резистентност без да повлиява сърдечния минутен обем, сърдечната честота и ритъм. Хроничното му приложение при хипертоници оказва минимален или никакъв ефект върху степента на гломерулната филтрация и върху реналния плазмоток.

Този лекарствен продукт притежава и други характерни за него свойства:

- индуцира прогресивна регресия на предизвиканата от артериалната хипертония левокамерна хипертрофия, което се постига чрез намаляване дебелината на камерните стени,
- запазва липидния и въглехидратния метаболизъм, особено при пациенти с артериална хипертония.

5.2. Фармакокинетични свойства

Индапамид има бърза и пълна резорбция в гастро-интестиналния тракт след перорално приложение. След перорален прием на 2.5 mg индапамид, максималната кръвна концентрация от около 115 ng/ml се достига след 2 часа. След прием на 5 mg максимална концентрация се достига на втория час и е от порядъка на 260 ng/ml.

Индапамид има бифазен профил на елиминация, като 60%-70% от дозата се екскретира чрез бъбреците и 16%-23% чрез гастро-интестиналния тракт. Времето на полуживот в цялостната кръв е около 14 часа.

Индапамид се свързва преимуществено и обратимо с еритроцитите в периферната кръв. Отношението на съдържанието цялостна кръв/плазма е около 6:1 във времето на максимална концентрация и намалява до 3,5:1 на осмия час. Свързва се обратимо с плазмените протеини от 71 до 79%.



Индапамид се метаболизира почти напълно в черния дроб. Само около 7% от общата доза се открива в урината в непроменен вид през първите 48 часа след приема. Описани са около 19 метаболита при човека, като единственият фармакологично активен метаболит се образува при хидролизата на индоловия пръстен. Около 18% са конюгирани продукти, от които 14% са глюкурониди и 4% са сулфати. Уринното елиминиране на индапамид белязан с ¹⁴C и на метаболитите му е бифазно с терминален полуживот на екскреция на тоталната радиоактивност от 26 часа.

Индапамид не се елиминира чрез хемодиализа, но не кумулира при пациенти с увредена бъбречна функция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

LD ₅₀ , перорално приложение при мишки, плъхове и морски свинчета	>3000
mg/kg	
LD ₅₀ , интраперитонеално приложение при плъхове	393÷421
mg/kg	
LD ₅₀ , интраперитонеално приложение при мишки	410÷564
mg/kg	
LD ₅₀ , интраперитонеално приложение при морски свинчета	
347÷416 mg/kg	
LD ₅₀ , интравенозно приложение при плъхове	
394÷440 mg/kg	
LD ₅₀ , интравенозно приложение при мишки	577÷635
mg/kg	
LD ₅₀ , интравенозно приложение при морски свинчета	
272÷358 mg/kg	

При проведени проучвания за установяване на канцерогенност при плъхове и мишки не е регистрирана разлика в честотата на туморообразуване между третираните с индапамид животни и тези от контролната група.

Проучвания за репродуктивна токсичност са провеждани върху плъхове, мишки и зайци в дози до 6.250 пъти превишаващи терапевтичните дози за хора, като не е отчетена промяна във фертилитета или увреждане на плода причинено от приложението на индапамид.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Повидон
Калциев хидрогенфосфат дихидрат
Магнезиев стеарат
Талк
Филмово покритие
Опадрай бял О-У-В 28920



6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 (две) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25⁰ С.

6.5. Данни за опаковката

Филмирани таблетки по 10 броя в блистери от PVC/AL фолио.
По 3 блистера в кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Актавис” ЕАД
Ул.Атанас Дуков 29, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№20040687

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

22.12.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДЕКЕМВРИ 2009

