

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Индапамид Джей & Пи ФАРМА 1,5 mg таблетки с удължено освобождаване

Indapamide J&P PHARMA 1,5 mg prolonged-release tablets

2. Количествен и качествен състав

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

Помощно вещество: Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа : 123,20 mg лактоза монохидрат (lactose monohydrate).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки с удължено освобождаване

Бледо розови, кръгли, двойно изпъкнали таблетки

4. Клинични данни**4.1. Показания**

Есенциална хипертония

4.2. Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение

Една таблетка на 24 часа, за предпочитане сутрин.

При по-високи дози антихипертензивното действие на indapamide не се засилва, а се увеличава салуретичния ефект.

Начин на приложение

Една таблетка се поглъща цяла с достатъчно количество течност /например една чаша вода/.

Таблетките не трябва да се чупят или дъвчат.

Бъбречна недостатъчност /виж т. 4.3 и 4.4/:

При тежка бъбречна недостатъчност /креатининов клирънс под 30 ml/min/, лечението е противопоказано.

Тиазидните и свързаните с тях диуретици са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или само минимално увредена.

Пациенти в напреднала възраст /виж т. 4.4/:

При пациенти в напреднала възраст този серумен креатинин трябва да се адаптира според възрастта, теглото и пола. Пациенти в напреднала възраст могат да бъдат лекувани с Indapamide J&P PHARMA 1,5 mg, когато бъбречната функция е нормална или само минимално увредена.

Пациенти с чернодробно увреждане /виж т. 4.3 и 4.4/:

При тежко чернодробно увреждане лечението е противопоказано.

Деца и подрастващи:

Indapamide 1,5 mg не се препоръчва при деца и подрастващи поради липса на данни относно неговата безопасност и ефикасност.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към indapamide , 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 специални предпазни мерки за употреба

Специални предупреждения

Когато чернодробната функция е увредена, тиазидните диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия, особено в случай на електролитен дисбаланс. Приемът на диуретика трябва да бъде прекратен незабавно, ако това се случи.

Фоточувствителност

При прилагане на тиазиди и тиазидни диуретици се съобщава за случаи на реакции на фоточувствителност /виж т.4.8/. Ако реакция на фоточувствителност настъпи по време на лечението, препоръчва се лечението да бъде прекратено. Ако е необходимо да се възстанови приема на indapamide, препоръчва се защита на местата, изложени на слънчево или изкуствено UV-излъчване.

Помощни вещества:

Тези таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност или глюкозен-галактозен синдром на малабсорпция, не трябва да приемат това лекарство.

Специални предпазни мерки за употреба

Воден и електролитен баланс:

- Серумен натрий:

Той трябва да се измери преди началото на лечението, а после да се измерва периодично. Лечението с диуретик може да предизвика хипонатриемия, понякога с много сериозни последствия. Понижаването на плазмената концентрация на натрия може първоначално да бъде асимптоматично и затова редовното му проследяване е от особено значение, като трябва да бъде по-често при пациентите в напреднала възраст и тези с цироза. /виж т.4.8 и 4.9/.

- **Серумен калий:**

Загубата на калий с хипокалиемия представлява основен риск при лечение с тиазидни диуретици. Рискът от настъпване на хипокалиемия ($< 3.4 \text{ mmol/l}$) трябва да се предотврати при някои високо рискови популации, т.е. пациенти в напреднала възраст, недохранени и/или лекувани с много лекарства, пациенти с цироза с отоци и асцит, със заболяване на коронарната артерия и сърдечна недостатъчност. В тези случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от аритмии.

Пациентите с удължен QT-интервал също са изложени на риск, независимо дали е свързан с конгенитален или ятрогенен произход. В тези случаи хипокалиемията, както и брадикардията, се явява фактор, който предразполага към настъпване на тежки аритмии и особено *torsades de pointes* с възможен фатален изход.

При всички по-горе посочени случаи е необходимо по-често проследяване на серумния калий. Първото измерване на серумния калий трябва да се направи през първата седмица след започване на лечението. При наличие на хипокалиемия, тя трябва да бъде коригирана.

- **Серумен калций**

Тиазидните диуретици могат да понижат калциевата екскреция в урината и да предизвикат леко и преходно повишаване на серумния калций. Хиперкалциемията може да се дължи на неразпознат до тогава хиперпаратиреоидизъм. Лечението трябва да бъде преустановено преди изследването на паратиреоидната функция.

Кръвна глюкоза:

Проследяване стойностите на кръвната глюкоза е важно при диабетици, особено при наличие на хипокалиемия.

Пикочна киселина:

При пациенти с хиперурикемия може да се наблюдава тенденция към увеличаване пристъпите на подагра.

Бъбречна функция и диуретици:

Тиазидните диуретици са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или само леко увредена /серумен креатинин под нивата на 25 mg/l, т.е. 220 µmol/l при възрастни/. При пациенти в напреднала възраст този серумен креатинин трябва да се адаптира съобразно възрастта, теглото и пола.

Хиповолемия, след загубата на вода и натрий предизвикана от употребата на диуретика в началото на лечението, води до намаляване на гломерулната филтрация. Това също може да доведе до покачване на кръвната урея и серумния креатинин. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не е от значение при индивиди с нормална бъбречна функция, но може да доведе до влошаване вече съществуваща бъбречна недостатъчност.

Спортисти:

Спортистите трябва да знаят, че това лекарство съдържа активно вещество, което да даде положителен резултат при допинг контрол.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Комбинации, които не са препоръчителни

Литий:

Повишени стойности на серумния литий с признаци на предозиране, като при безсолен хранителен режим /намалена литиева екскреция в урината/. Все пак, ако приложението на диуретици е наложително, трябва внимателно да се проследява серумния литий и да се коригират дозите.

Диуретици:

Едновременното прилагане на indapamide с диуретици, които могат да предизвикат хипокалиемия (bumetanide, furosemide, piretanide, thiazides и xipamide), не се препоръчва.

Комбинации, които изискват предпазни мерки

Лекарства, които индуцират Torsades de pointes:

- Антиаритмици клас Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- Антиаритмици клас III (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide),
- Някои антипсихотици:

фенотиазини (chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),
бензамиди (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride)
бутирофенони (droperidol, haloperidol)

- Други: bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamine IV.

Повишеният риск от вентрикуларни аритмии, особено *torsades de pointes* /хипокалиемия представлява рисков фактор/

Необходимо е мониториране за хипокалиемия и коригиране, ако е необходимо, преди използването на тази комбинация. Да се следят стойностите на серумните електролити и ЕКГ.

Да се използват вещества, които не водят до torsades de pointes при наличие на хипокалиемия.

Нестероидни противовъзпалителни средства /системни/ включително COX-2 селективни инхибитори, високи дози салицилова киселина (≥ 3 g/ден):

Възможно е намаляване на антихипертензивния ефект на indapamide.

Риск от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти /намалена гломерулна филтрация/. Пациентът трябва да се хидратира и бъбречната функция да се следи в началото на лечението.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим /АКЕ/

Риск от внезапна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност, когато започне прилагането на АКЕ-инхибитор в присъствието на вече съществуваща хипонатриемия /особено при пациенти с ъс стеноза на бъбречната артерия/.

При хипертония, когато предишно лечение с диуретици може да е причинило хипонатриемия, е необходимо:

- Или да се преустанови приема на диуретика 3 дни преди започване на лечение с АКЕ-инхибитор и да се възстанови приема на хипокалиемичен диуретик ако е необходимо
- Или да се дават ниски дози АКЕ-инхибитор и постепенно да се увеличава дозата.

При конгестивна сърдечна недостатъчност, трябва да се започне с много ниска доза АКЕ-инхибитор, може би след намаляване дозата на едновременно приемания хипокалиемичен диуретик.

Във всички случаи, трябва да се следи бъбречната функция /серумния креатинин/ по време на първите седмици на лечение с АКЕ-инхибитор.

Други съединения, предизвикващи хипокалиемия: amphotericin B (IV), глюко- и минералкортикоиди /системни/, tetracosactide, стимулиращи лаксативи;

Повишен риск от хипокалиемия /адитивен ефект/.
Проследяване на серумния калий и коригиране, ако е необходимо. Трябва да се има пред вид в случай на съпътстващо лечение с дигиталисови препарати. Да се използват не-стимулиращи лаксативни продукти.

Vaslofen:

Повишен антихипертензивен ефект.

Пациентът трябва да се хидратирам
бъбречната функция да се следи в началото на лечението.

Дигиталисови препарати:

Хипокалиемия, предразполагаща към токсични ефекти на дигиталиса.

Проследяване на серумния калий и ЕКГ и при необходимост, преценка на лечението.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Калий-съхраняващи диуретици (amiloride, spironolactone, triamterene):

Макар, че някои рационални комбинации са от полза при някои пациенти, все пак може да настъпи хипокалиемия или хиперкалиемия /особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет/. Трябва да се следят стойностите на серумния калий и ЕКГ и ако е необходимо, да се направи преценка на лечението.

Metformin:

Повишен риск от лактатна ацидоза индуцирана от метформин поради възможна функционална бъбречна недостатъчност свързана с лечение с диуретици и по-специално с бримкови диуретици.

Не трябва да се използва метформин, ако серумният креатинин надхвърля 15 mg/l (135 $\mu\text{mol/l}$) при мъжете и 12 mg/l (110 $\mu\text{mol/l}$) при жените.

Йодирани контрастни вещества:

При наличие на дехидратация, предизвикана от употребата на диуретици, съществува риск от остра бъбречна недостатъчност, особено когато се използват големи дози йодирани контрастни вещества.

Необходима е рехидратация преди прилагане на йодирани съединения.

Имипраминови антидепресанти, невролептици:

Повишават антихипертензивния ефект и риска от ортостатична хипотония /адитивен ефект/.

Калций /соли/:

Риск от хиперкалциемия в резултат на намалена калциева екскреция в урината.

Cyclosporin, tacrolimus:

Риск от повишаване на серумния креатинин без промяна в плазмените нива на циклоспорина, даже при липса на изчерпване на вода/натрий.

Кортикостероиди, tetracosactide /системно приложение/:
Намален антихипертензивен ефект /задръжка на вода/натрий поради кортикостероидите/.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, приложението на диуретици трябва да се избягва при бременни жени и не трябва да се използва за лечение на физиологичен едем на бременността.

Диуретиците могат да причинят фетоплацентарна исхемия, с риск от увреждане на растежа на плода.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене / Indapamide се екскретира в човешкото мляко/.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Indapamide има лек до умерен ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

Indapamide не повлиява бдителността. В отделни случаи, обаче, хипотензивният ефект може да повлияе способността на пациента да шофира и работи с машини, особено в началото на лечението или когато се добави друго антихипертензивно средство.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Повечето нежелани реакции отнасящи се до клинични или лабораторни параметри, са дозозависими. Тиазидните диуретици, включително Indapamide, могат да причинят

следните нежелани реакции, подредени по честота както следва:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), неизвестно /не могат да се преценят от наличните данни/.

Нарушения в кръвта и лимфната система:

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

Нарушения в нервната система:

Рядко: световъртеж, умора, главоболие, парестезия.

Сърдечни нарушения:

Нечесто: повръщане

Рядко: гадене, запек, сухота в устата

Много рядко: панкреатит

Бъбречни и уринарни нарушения:

Много рядко: бъбречна недостатъчност

Хепато-билиарни нарушения:

Много рядко: нарушена чернодробна функция

Неизвестно: възможно настъпване на чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност /виж т.4.3 и 4.4/.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани:

*реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при пациенти предразположени към алергични и астматични реакции.

Често: макулопапуларен обрив

Нечесто: пурпура

Много рядко: ангионевротичен едем и/или уртикария, токсична епидермална некролиза, синдром на Steven Johnson.

Неизвестно: възможно влошаване на съществуващ остър дисеминиран лупус еритематодес.

Има съобщения за реакции на фоточувствителност /виж т. 4.4/.

Лабораторни показатели:

По време на клинични изпитвания, хипокалиемия /серумен калий $<3,4 \text{ mmol/l}$ / е наблюдавана при 10% от пациентите и $< 3,2 \text{ mmol/l}$ в 4% от пациентите след 4 до 6-седмично лечение. След 12-седмично лечение, средното спадане на серумния калий е $0,23 \text{ mmol/l}$.

Много рядко: хиперкалциемия

Неизвестно:

*Загуба на калий с хипокалиемия, особено сериозна при някои високо рискови популации /виж т.4.4/

*Хипонатриемия с хиповолемия, които водят до дехидратация и ортостатична хипотония. Съпътстващата загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са незначителни.

*Повишаване на серумната пикочна киселина и кръвна захар по време на лечението: необходима е внимателна преценка дали тези диуретици са подходящи при пациенти с подагра или диабет.

4.9. Предозиране

Има данни, че indapamide не е токсичен в дози до 40 mg, т.е. 27 пъти над терапевтичната доза. Признаците за остро отравяне са главно нарушения на водно-електролитния баланс /хипонатриемия, хипокалиемия/.

Симптоми:

Клиничните симптоми включват възможно гадене, повръщане, хипотония, крампи, световъртеж, сънливост, объркване, полиурия или олигурия до степен на анурия /чрез хиповолемия/.

Лечение:

Началните мерки включват бързо елиминиране на погълнатите вещества чрез лаваж на стомаха и/или прилагане на активиран въглен, последвано от възстановяване на водно-електролитния баланс до нормално в специализиран център.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтичен клас: антихипертензивен диуретик, АТС код С 03 ВА 11

Indapamide представлява сулфонамиден дериват с индолов пръстен, фармакологично свързан с тиазидните диуретици, който действа чрез инхибиране на реабсорпцията на натрий в кортикалния разреждащ сегмент. Той повишава уринарната екскреция на натрий и хлориди и в по-малка степен, екскрецията на калий и магнезий, което води до повишено отделяне на урина и антихипертензивно действие. Проучвания фаза II и фаза III с монотерапия показват антихипертензивен ефект в продължение на 24 часа. Такъв ефект има при дози, при които диуретичния ефект е слаб.

Антихипертензивната активност на indapamide е свързана с подобряване на артериалния комплайънс и понижаване на артериалното и общо периферно съдово съпротивление. Indapamide намалява левокамерната хипертрофия.

Тиазидните диуретици имат терапевтичен ефект при известна доза, като в същото време нежеланите реакции продължават да нарастват. Дозата не трябва да се увеличава, ако лечението не е ефективно. Има доказателства при кратко-, средно- и дългосрочно лечение на хипертензивни пациенти, че indapamide:

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

5.2. Фармакокинетични свойства

Indapamide J&P PHARMA се предлага във форма с удължено освобождаване, на базата на матрична система, в която активното лекарствено вещество се диспергира в структура, която позволява удълженото освобождаване на indapamide.

Абсорбция

Фракцията на indapamide има бърза и пълна резорбция в гастроинтестиналния тракт. Храненето слабо повишава бързината на резорбцията, но не повлиява количеството резорбирано лекарство.

Максималната серумна концентрация след еднократен прием настъпва около 12 часа след приема, многократното приложение намалява разликите в серумните нива между 2 дози. Съществува интра-индивидуална вариабилност.

Разпределение

Свързването на indapamide с плазмените протеини е 79%.

Плазменият елиминационен полуживот е 14 до 24 часа /средно 18 часа/.

Steady state се постига след 7 дни.

Многократното приложение не води до акумулиране.

Метаболизъм

Елиминирането е главно през урината /70% от дозата/ и фекалите /22%/ под формата на неактивни метаболити.

Високорискови индивиди

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Въз основа на текущи проучвания за токсичност при многократно приложение, токсичност за репродуктивността, генотоксичност и канцерогенен потенциал, неклиничните данни показват, че продуктът не представлява особена опасност за хора .

Най-високите дози, приложени перорално на различни животни /40 до 8000 пъти над терапевтичната доза/ показват обостряне на диуретичните свойства на indapamide.

Основните симптоми на отравяне по време на изпитвания за остра токсичност с интравенозно или интраперитонеално приложение на indapamide, са свързани с фармакологичното действие на indapamide, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация.

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощни вещества

Таблетки:

Лактоза монохидрат

Карбомер

Хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Талк

Филмово покритие:

Хипромелоза,

Титанов диоксид (E171),

Лактоза монохидрат,

Макрогол/PEG 3000,

Глицерол триацетат,

Железен окис жълт (E172),

Железен окис червен (E172),

Железен окис черн (E172).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не е приложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да не се съхранява при температура над 30°C.

6.5. Данни за опаковката

28, 30, 56 или 60 таблетки в блистери от Al/PVC/PVDC фолио.

Не всички опаковки могат да се предлагат на пазара.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

J&P PHARMA UK. LTD.
Dorset House Regent Park, 297 Kingston Road
Leatherhead, Surrey KT22 7PL, Великобритания

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА ПОПРАВКА НА ТЕКСТА