

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20040687

B6/M7/MK-56551

03.11.2021

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 2,5 mg индапамид (*indapamide*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
Всяка филмирана таблетка съдържа 63,5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Двойноизпъкнали филмирани таблетки с бял или почти бял цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозировка

Препоръчителна 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.

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

Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3 и 4.4)

При тежка бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина под 30 ml/min) лечението е противопоказано.

Тиазидите и тиазид-подобните диуретици са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или само минимално нарушена.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст преди лечението е необходимо да се определи клирънса на креатинина в зависимост от възрастта, телесното тегло и пола.

Пациенти в старческа възраст могат да се лекуват с този продукт, когато бъбречната функция е нормална или минимално нарушена.

Чернодробни нарушения

При тежко чернодробно нарушение лечението с този продукт е противопоказано.



Педиатрична популация

Продуктът не се препоръчва за употреба при деца и юноши поради липса на данни за безопасност и ефективност.

Начин на приложение

По лекарско предписание. Приема се перорално. Таблетките се приемат цели, без да се дъвчат, с достатъчно вода преди или след хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други сулфонамиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Тежка бъбречна недостатъчност;
- Чернодробна енцефалопатия или тежки нарушения на чернодробната функция;
- Хипокалиемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При нарушена чернодробна функция тиазидните и тиазид-подобните диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия, особено в случай на електролитен дисбаланс. Ако това се случи прилагането на диуретика трябва да се преустанови незабавно.

Фоточувствителност

Съществуват съобщения за случаи на реакции на фоточувствителност с тиазиди и тиазид-подобни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се наблюдава реакция на фоточувствителност се препоръчва преустановяване на лечението. При необходимост от повторен прием на продукта се препоръчва да се предпазват изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина части на тялото.

Серумен натрий

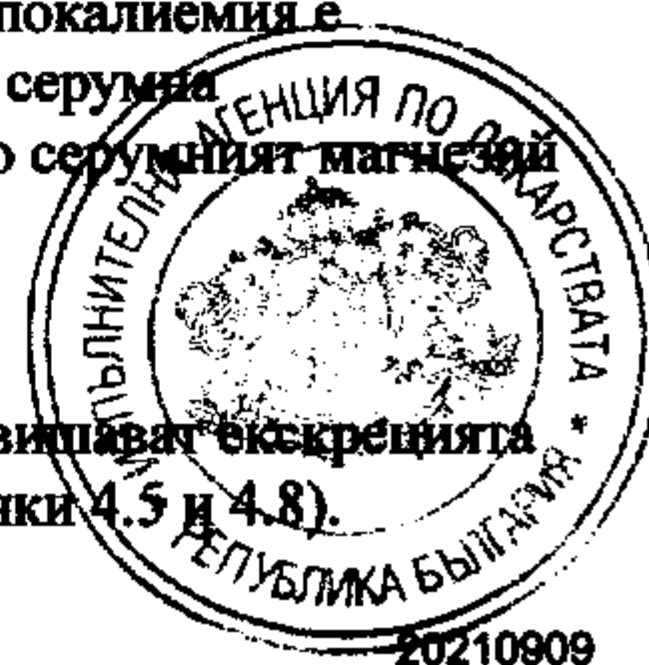
Той трябва да се определи преди започване на лечението и на регулярни интервали след това. Всяко диуретично лечение може да предизвика хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Понижаването на плазмените концентрации на натрий отначало може да бъде асимптоматично, поради което редовното му наблюдение е от съществено значение и трябва да се провежда по-често при пациенти в старческа възраст и пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9).

Серумен калий

Загубата на калий и появата на хипокалиемия са основен риск при използването на тиазидни и сродни диуретици. Рискът от настъпване на хипокалиемия ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) трябва да бъде предотвратен при високо рисковите популации, например при пациенти в старческа възраст, недोхранени, третирани с много лекарства, пациенти с едем и асцит, с коронарна болест на сърцето и пациенти със сърдечна недостатъчност. При тези ситуации хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на дигиталисовите продукти и риска от аритмии. Индивиди с удължен QT интервал са също рискови, независимо дали произходът е конгенитален или ятрогенен. Хипокалиемията, така както и брадикардията при тази група пациенти са предразполагащи фактори за поява на тежки аритмии, по-специално на фаталните *torsades de pointes*. Във всички ситуации, отбелязани по-горе се изисква по-редовно мониториране на калия в серума. Първото определяне на серумния калий трябва да се извърши през първата седмица от началото на лечението. При установяване на хипокалиемия е необходимо тя да се коригира. Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

Плазмен магнезий

Доказано е, че тиазидите и техните аналози, включително индапамид, повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точки 4.5 и 4.8).



Плазмен калций

Тиазидните и сродните диуретици могат да понижат екскрецията на калций с урината и да предизвикат леко и транзиторно повишение на плазмения калций. Установената хиперкалциемия може да се дължи на предхождащ недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. Преди изследване на паратиреоидната функция лечението трябва да се преустановява.

Глюкоза в кръвта

При диабетици, особено при наличие на хипокалиемия е важно да се наблюдава глюкозата в кръвта.

Пикочна киселина

При хиперурикемични пациенти тенденцията към пристъпи на подагра може да се повиши.

Бъбречна функция и диуретици

Тиазидните и сродните диуретици са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или минимално увредена (плазмен креатинин под 25 mg/l, т.е. 220 μ mol/l при възрастни). При пациенти в старческа възраст плазменият креатинин трябва да бъде коригиран в зависимост от възрастта, теглото и пола.

Хиповолемията, която е вторична поради загубата на вода и натрий, индуцирани от диуретика в началото на лечението, предизвиква намаление на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на уреята в кръвта и плазмения креатинин. Тази транзиторна бъбречна недостатъчност няма последствия при индивиди с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

Хорондален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хорондален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно начало на намаление на зрителната острота или болка в окото, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от започване на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарството възможно най бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медикаментозно или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Спортисти

Вниманието на спортистите трябва да се насочи към факта, че този лекарствен продукт съдържа активно вещество, което може да даде положителна реакция при допинг теста.

Помощни вещества

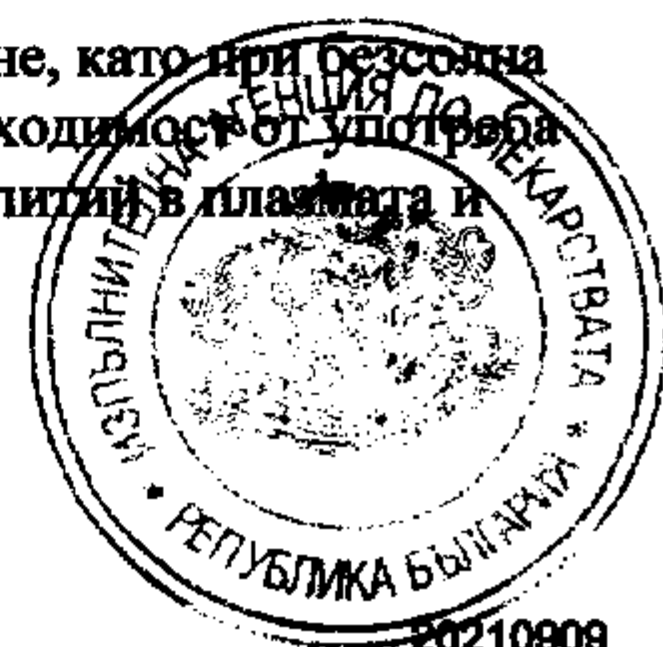
Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации, които не се препоръчват

Литий

Повишават се стойностите на литий в плазмата с признаци на предозиране, като при безсолна диета (намалена екскреция на литий в урината). Въпреки това, при необходимост от употреба на диуретици се изисква внимателно наблюдение на концентрациите на литий в плазмата и коригиране на дозировката.



Диуретици

Не се препоръчва едновременната употреба на индапамид с диуретици, които могат да причинят хипокалиемия (буметанид, фуросемид, пиретанид, тиазиди и ксипамид).

Комбинации, които изискват предпазни мерки при употреба

Лекарства, причиняващи torsades de pointes:

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

Съществува повишен риск от вентрикулни аритмии, особено *torsades de pointes* (хипокалиемията е рисков фактор).

Ако е необходимо, преди прилагането на тази комбинация се извършва мониториране за хипокалиемия и нейното коригиране. Провежда се клинично мониториране и мониториране на плазмените електролити и ЕКГ.

Трябва да се използват вещества, които нямат недостатъка да предизвикват *torsades de pointes* при наличие на хипокалиемия.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (системно приложение), включително COX-2 селективни инхибитори, салицилати във високи дози (> 3 g/ден)

Възможно е намаление на антихипертензивния ефект на индапамид.

Съществува риск от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация). Необходимо е адекватно хидратиране на пациента и мониториране на бъбречната функция в началото на лечението.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ)

В началото на терапията с индапамид и АСЕ инхибитори при наличието на предварително съществуваща загуба на натрий (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия) съществува риск от внезапна хипотензия и/или остра бъбречна недостатъчност.

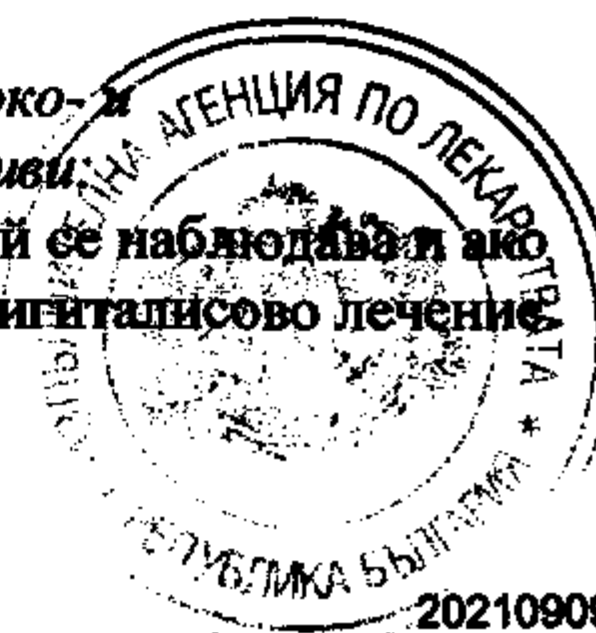
При хипертония, когато предишно лечение с диуретици е довело до загубата на натрий, е необходимо:

- или да се преустанови лечението с диуретика 3 дни преди започване на лечението с АСЕ инхибитора
- или да се дадат ниски начални дози на АСЕ инхибитора и дозата да се повишава постепенно.

При конгестивна сърдечна недостатъчност да се започне с много ниска доза на АСЕ инхибитора, по възможност след понижаване на дозата на съпътстващия хипокалиемичен диуретик.

Във всички случаи е необходимо да се наблюдава бъбречната функция (плазменият креатинин) по време на първите седмици от лечението с АСЕ инхибитори.

Други продукти, предизвикващи хипокалиемия: амфотерицин В (IV), глюко- и минералкортикоиди (системни), тетракозактид, стимулиращи лаксативи. Повишава се рискът от хипокалиемия (адитивен ефект). Серумният калий се наблюдава и ако се налага се коригира. Това трябва да се има предвид при съпътстващо дигиталисово лечение. Да се използват нестимулиращи лаксативи.



Баклофен

Повишава се антихипертензивният ефект. Преди началото на лечението е необходимо адекватно хидратиране на пациента и мониториране на бъбречната функция.

Дигиталисови продукти

Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към дигиталисова токсичност. Препоръчва се да се проследяват плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да бъде коригирано.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание:

Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Въпреки, че подобни рационални комбинации са полезни при някои пациенти, хипокалиемия (особено при пациенти с диабет или с бъбречна недостатъчност) или хиперкалиемия все пак могат да настъпят. Трябва да се наблюдават серумния калий и ЕКГ и при необходимост да се преразгледа лечението.

Метформин

Съществува повишен риск от метформин предизвикана лактатна ацидоза, поради възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретиците и по-специално с бримковите диуретици. Да не се използва метформин, когато плазменият креатинин превишава 15 mg/l (135 μ mol/l) при мъже и 12 mg/l (110 μ mol/l) при жени.

Йодирани контрастни вещества

При наличието на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено когато се използват високи дози йодирани контрастни вещества. Преди въвеждането на йодирани съединения е необходима рехидратация.

Имипрамин-подобни антидепресанти, невролептици

Вследствие на адитивно действие антихипертензивният ефект може да се повиши значимо и съществува риск от ортостатична хипотензия.

Калций (вкл. соли)

Поради намалено елиминиране на калций с урината е възможна поява на хиперкалциемия.

Циклоспорин, такролимус

Съществува риск от повишени стойности на креатинин в плазмата, без никакви промени в стойностите на циклоспорин, независимо от наличните загуби на вода/електролити.

Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение)

Може да се наблюдава понижен антихипертензивен ефект вследствие на задържане на вода и натрий поради действието на кортикостероидите.

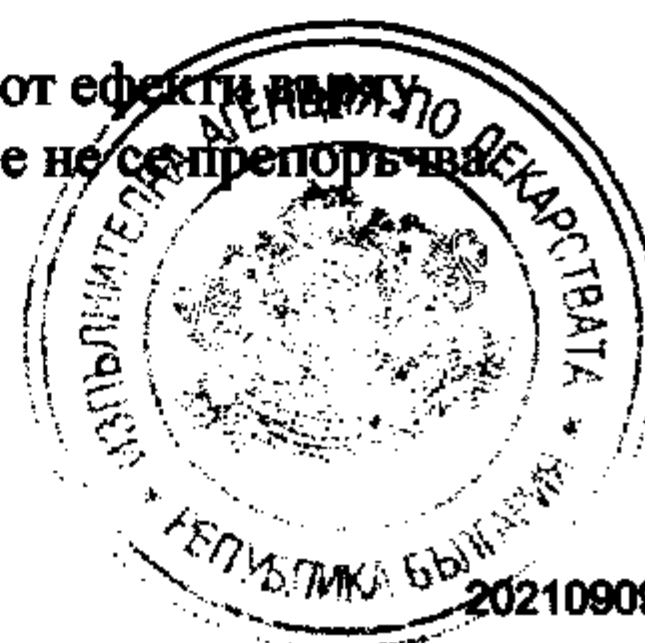
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При бременни жени трябва да се избягва прилагането на диуретици и те не трябва да се използват за лечение на физиологичен едем на бременността. Диуретиците могат да причинят фетоплацентарна исхемия с повишен риск от увреждане на феталния растеж.

Кърмене

Индапамид се екскретира в млякото при хора. Съществува вероятност от ефекти в млякото кърмачето, поради което употребата на индапамид по време на кърмене не се препоръчва.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индапамид оказва незначително или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Индапамид не засяга бдителност. Въпреки това, в отделни случаи хипотензивният ефект може да окаже влияние върху способността на пациента да шофира и да работи с машини, особено в началото на лечението или когато се добавя друго антихипертензивно средство.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица, предразположени към алергични и астматични реакции и макулопапуларни обриви.

Списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органи класове и честота. Честотата е дефинирана като: много чести ($>1/10$), чести ($>1/100$, $<1/10$), нечести ($>1/1\,000$, $<1/100$), редки ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушение на метаболизма и храненето

Чести: хипокалиемия (вж. точка 4.4).

Нечести: хипонатриемия (вж. точка 4.4).

Редки: хипохлоремия, хипомагнезиемия.

Нарушения на нервната система

Редки: световъртеж, умора, главоболие, парестезии.

Нарушения на очите

С неизвестна честота: хороидален излив.

Сърдечни нарушения

Много редки: аритмия, хипотония.

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: повръщане.

Редки: гадене, запек, сухота в устата.

Много редки: панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: абнормна чернодробна функция.

С неизвестна честота: при наличие на чернодробна недостатъчност може да се наблюдава чернодробна енцефалопатия, хепатит (вж. точки 4.3 и 4.4).

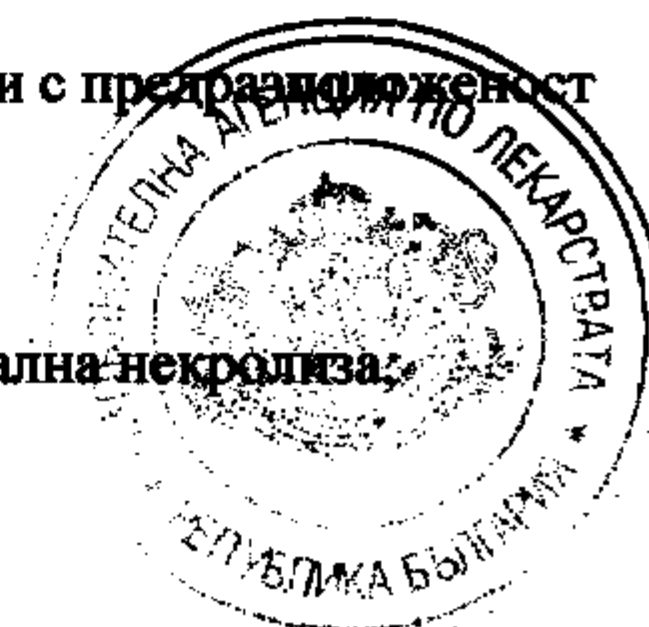
Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Реакции на свръхчувствителност, предимно дерматологични, при пациенти с предразположеност към алергични и астматични реакции:

Чести: макулопапуларни обриви.

Нечести: пурпура.

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



С неизвестна честота: възможно влошаване на предварително съществуващ остър дисеминиран лупус еритематозус.

Съобщени са случаи на реакции на фотосенсибилизация (вж. точка 4.4).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: бъбречна недостатъчност.

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Нечести: еректилна дисфункция

Изследвания

Много редки: хиперкалциемия.

С неизвестна честота:

- Загуба на калий с хипокалиемия, особено сериозна при някои популации с висок риск (вж. точка 4.4).
- Хипонатриемия с хиповолемия, водещи до дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлорни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са незначителни.
- Повишени стойности на пикочната киселина в плазмата и на глюкозата в кръвта по време на лечението: трябва да се прецени много внимателно доколко тези диуретици са подходящи при пациенти с подагра и диабет.
- Повишаване на чернодробните ензими.

Описание на избрани нежелани реакции

По време на проучванията фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5 mg с 2,5 mg, анализите на плазмения калий са показали дозозависим ефект от индапамид:

- Индапамид 1,5 mg: плазмен калий $<3,4 \text{ mmol/l}$ е наблюдаван при 10% от пациентите и $<3,2 \text{ mmol/l}$ при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12-седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било $0,23 \text{ mmol/l}$.
- Индапамид 2,5 mg: плазмен калий $<3,4 \text{ mmol/l}$ е наблюдаван при 25% от пациентите и $<3,2 \text{ mmol/l}$ при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12-седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било $0,41 \text{ mmol/l}$.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

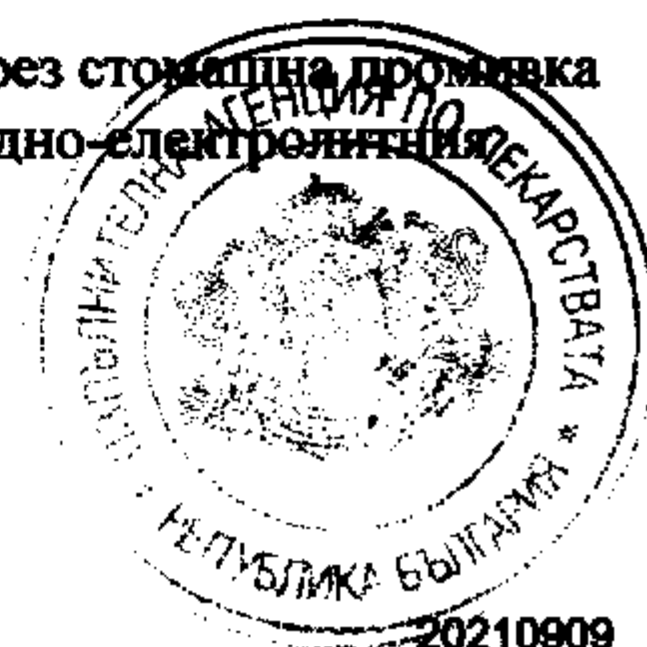
Симптоми:

Индапамид не е токсичен в дози до 40 mg, т.е. надвишаваща 27 пъти терапевтичната доза.

Симптомите на остро отравяне преди всичко са под формата на нарушения във водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия). Клинично е възможно да се наблюдават гадене, повръщане, хипотония, крампи, световъртеж, сънливост, обърканост, полиурия или олигурия, възможно достигащи до анурия (чрез хиповолемия).

Лечение

Началните мерки включват бързо елиминиране на поетата субстанция чрез стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитния баланс до нормален в специализирано заведение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Диуретици. Диуретици с умерено действие с изключение на тиазидите. Сулфонамиди, самостоятелно, АТС код: C03BA11

Механизъм на действие

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично свързан с тиазидните диуретици, които действат чрез потискане на реабсорбцията на натрия в проксималната част на дисталния тубул. Той повишава уринната 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.

В проучванията фаза II и III при използването на монотерапия се проявява антихипертензивен ефект, който продължава 24 часа. Това се проявява и при дози, при които диуретичният ефект е слабо интензивен.

Антихипертензивната активност на индапамид е свързана с подобряване на комплайънса на артериите и намаляване на артериалната и периферната резистентност.

Индапамид намалява левовентрикулната хипертрофия.

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

Установено е също, че в краткосрочно, със средна продължителност и продължително лечение на пациенти с хипертензия индапамид:

- не оказва влияние върху липидния метаболизъм: триглицериди, LDL-холестерол (с ниска плътност) и HDL-холестерол (с висока плътност);
- не оказва влияние върху въглехидратния метаболизъм, дори при пациенти с диабет и хипертензия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фракцията от индапамид, която се освобождава, се абсорбира бързо и напълно през гастроинтестиналния тракт. Храненето слабо повишава скоростта на абсорбцията, но не оказва влияние на количеството абсорбирано вещество.

След приложение на еднократна доза максимални плазмени концентрации се наблюдават около 12 часа след приема, повторното прилагане намалява вариациите на плазмените концентрации между двете дози. Steady-state се постига след 7 дни.

Съществува интраиндивидуална вариабилност.

Разпределение

Свързването на индапамид с плазмените протеини е 79%.

Повторното въвеждане не води до кумулиране.

Биотрансформация

Индапамид се метаболизира екстензивно в черния дроб чрез дехидрогениране, хидроксилиране и окислителни пътища до глюкуронид (14%) и сулфатни конюгати (4%). Има над 19 известни метаболити на индапамид. След хидролиза на индоловото ядро се получава основният метаболит на индапамид.

Елиминиране

Елиминирането е предимно чрез урината (70% от дозата) и с фекалиите (22%) под формата на неактивни метаболити.



Бъбречният клирънс на индапамид (като непроменено лекарство) е приблизително 5 ml/min, представляващи по-малко от 10% от системния клирънс. Елиминационният плазмен полуживот е 14 до 24 часа (средно 18 часа) и не са наблюдавани промени при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Индивиди с висок риск

Фармакокинетичните параметри не са променени при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При перорално прилагане на най-високите дози върху различни животински видове (40 до 8 000 пъти над терапевтичната доза) се наблюдава усиляване на диуретичния ефект на индапамид.

По време на проучвания за остра токсичност с индапамид основните симптоми на отравяне след интравенозно или интраперитонеално въвеждане са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация.

При проведените изпитвания на индапамид няма данни за мутагенен и карциногенен потенциал.

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-Y-B 28920

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 броя филмирани таблетки в блистери от PVC/Al фолио.

По 3 блистера в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20040687

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

Дата на първо разрешаване: 22.12.2004 г.
Дата на последно подновяване: 21.12.2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

20.09.2021

