

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ИНДАПАМИД АЛКАЛОИД СР 1,5 mg таблета со продолжено ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета со продолжено ослободување содржи 1,5 mg индапамид.

Експииенти со познато дејство: 129,5 mg лактоза монохидрат/ таблета..

За комплетна листа на експииентите, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- таблета со продолжено ослободување

Бела до белуздава, тркалезна, биконвексна, филм-обложена таблета.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Индапамид Алкалоид СР се користи за терапија на есенцијална хипертензија кај возрасни.

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Се препорачува земање една таблета дневно, најдобро наутро. Таблетата треба да се проголта цела, со вода, и да не се цвака.

При поголеми дози не настанува зголемување на антихипертензивното дејство на индапамидот, но се зголемува екскрецијата на сол (салуретичен ефект).

Посебни популациони групи

Нарушена бубрежна функција (видете ги деловите 4.3 и 4.4)

Контраиндицирана е употребата на овој лек при тешка бубрежна инсуфициенција (клиренс креатинин помал од 30 ml/min).

Тијазидните диуретици, како и диуретичите слични на нив, се целосно ефикасни само кога бубрежната функција е нормална или минимално намалена.

Нарушена црнодробна функција (видете ги деловите 4.3 и 4.4)

При тешки црнодробни заболувања, терапијата е контраиндицирана.

Повозрасни пациенти (видете го делот 4.4)

Кај постарите пациенти, плазма-креатининот мора да се приспособи во согласност со возраста, телесната тежина и со полот. Постарите пациенти може да употребуваат Индапамид Алкалоид СР само кога функцијата на бубрезите им е нормална или само минимално оштетена.



Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Индапамид Алкалоид СР кај деца и кај адолесценти не се утврдени. Не се достапни податоци.

Начин на примена

Перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на индапамид, на некои други сулфонамиди или на некоја од помошните состојки на лекот.
- Тешка бубрежна инсуфициенција.
- Хепатална енцефалопатија или тешка хепатална инсуфициенција.
- Хипокалемија.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Посебни предупредувања

Кај пациентите на кои им е нарушена функцијата на црниот дроб, тијазидните диуретици може да предизвикаат хепатална енцефалопатија, особено во случај на нарушена електролитна рамнотежа. Доколку дојде до ова, мора веднаш да се прекине употребата на диуретикот.

Фотосензитивност

При употреба на тијазиди и на диуретици од групата тијазиди забележани се случаи на фотосензитивни реакции (видете го делот 4.8). Ако за време на терапијата се појави фотосензитивна реакција, се препорачува прекин на терапијата. Во случај да е неопходно повторно започнување на терапијата со индапамид, се препорачува да се заштитат изложените делови од сонце или од вештачки UVA-зраци.

Експииенти

Овој лек содржи лактоза монохидрат. Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, дефицит на Lapp-лактоза или гликозно-галактозна малапсорпција не може да го употребуваат овој лек.

Мерки на претпазливост

- Рамнотежа на вода и на електролити

Натриум во плазмата

Пред започнување на терапијата и редовно за време на терапијата, потребно е да се следи нивото на натриум во плазмата. Во почетокот падот на нивото на натриум во плазмата може да биде асимптоматски, па според тоа неопходно е редовно следење. Кај постарите пациенти и кај пациентите со цироза на хепарот потребно е дури и почесто следење на состојбата (видете ги деловите 4.8 и 4.9). Диуретиците може да предизвикаат хипонатремија, понекогаш со многу сериозни последици. Хипонатремијата и хиповолемијата може да предизвикаат дехидратација и ортостатска хипотензија. Истовременото губење хлоридни јони може да доведе до секундарна компензаторна метаболична алкалоза – инцидентата и степенот на овој ефект се мали.

Калиум во плазмата

Голем ризик при терапијата со тијазиди и со диуретици од групата тијазиди е намалувањето на калиумот со хипокалемија. Кај одредени високо ризични групи,



односно кај постарите пациенти, кај пациентите кои се неисхранети и/или кај оние кои земаат неколку лекови истовремено, кај пациентите со цироза кои имаат едеми и асцитес и кај пациентите со коронарна артериска болест и со срцева слабост, мора да се спречи ризикот од настанување хипокалемија ($< 3,4 \text{ mmol/l}$). Кај овие пациенти хипокалемијата ја зголемува кардиотоксичноста на препаратите на дигиталис и ризикот од појава на аритмии.

Пациентите со продолжен QT-интервал исто така спаѓаат во ризичната група, без разлика на тоа дали потеклото е вродено или јатрогено. Во таков случај, хипокалемијата (како и брадикардијата) претставуваат предиспонирачки фактор за почеток на тешки аритмии, особено за потенцијално фатални нарушувања на срцевиот ритам од типот *torsades de pointes*.

Кај овие пациенти потребно е почесто следење на калиумот во плазмата. Првото мерење на калиумот во плазмата треба да се изведе за време на првата недела од терапијата.

Во случај да се забележи ниска концентрација на калиум, потребна е терапија на состојбата.

Калциум во плазмата

Тијазидите и диуретиците од групата тијазиди може да доведат до намалување на екскрецијата на калциумот од урината и да предизвикаат благо и минливо покачување на калциумот во плазмата. Хиперкалцемијата може да настане поради претходно непознаен хиперпаратироидизам. Терапијата со диуретик треба да се прекине пред да започнат планираните испитувања на паратироидната функција.

- Гликоза во крвта

Следењето на гликозата во крвта е значајно кај дијабетичарите, особено кога е присутна хипокалемија.

- Урична киселина

Кај хиперурикемични пациенти може да се зголеми тенденцијата за напади на гихт.

- Бубрежна функција и диуретици

Тијазидите и диуретиците од групата тијазиди се целосно ефикасни само кога е нормална или минимално оштетена бубрежната функција (плазма-креатинин под 25 mg/l , односно $220 \text{ } \mu\text{mol/l}$ кај возрасни). Кај постарите пациенти плазма-креатининот мора да се приспособи во согласност со возраста, телесната тежина и со полот. Хиповолемијата, поради губење вода и натриум предизвикано од диуретикот, во почетокот на терапијата предизвикува намалување на гломеруларната филтрација. Ова може да доведе до зголемување на уреата во крвта и на плазма-креатининот. Минливата ренална дисфункција нема последици кај пациентите со нормална бубрежна функција, но може да доведе до влошување на постојната ренална инсуфициенција.

- Спортисти

Спортистите треба да имаат предвид дека овој производ содржи активна состојка која може да даде позитивен резултат на допинг-тестовите.



4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Истовремена употреба со друг лек, којашто не се препорачува

Литиум

Истовремената употреба на литиум може да доведе до зголемување на концентрациите на литиумот во плазмата со знаци на предозирање, како при исхрана без натриум (намалено излучување на литиум преку урината). Сепак, во случаи кога е неопходна употребата на диуретици, се препорачува внимателно следење на литиумот во плазмата и приспособување на дозата.

Истовремена употреба со друг лек, која бара посебна претпазливост

Лекови кои предизвикуваат torsades de pointes:

- класа Ia антиаритмици (кинидин, хидрокинидин, дисопирамид),
- класа III антиаритмици (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид),
- некои антипсихотици: фенотијазини (хлорпромазин, цијамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тијаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол),
- други: бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин и.в., халопантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин и.в.

Истовремената употреба на индапамид со некој од овие лекови, особено во присуство на хипокалемија, го зголемува ризикот од појава на вентрикуларни аритмии, особено на torsades de pointes.

Се препорачува испитување и, ако е потребно, коригирање на хипокалемијата пред започнување на терапијата. Потребно е клиничко следење на пациентот со контролирање на електролитите во плазмата, како и ECG-мониторинг при истовремена употреба на овие лекови.

Се препорачува користење на супстанции кои не предизвикуваат torsades de pointes кај пациентите кои имаат хипокалемија.

Нестероидни антиинфламаторни лекови (системска употреба), вклучувајќи COX-2 селективни инхибитори и големи дози салицилна киселина (≥ 3 g/дневно)

Можно е намалување на антихипертензивниот ефект на индапамидот. Ризик од акутна ренална слабост кај дехидрирани пациенти (намалена гломеруларна филтрација). Се препорачува хидрирање на пациентот и следење на реналната функција во почетокот на терапијата.

Инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АКЕ-инхибитори)

Кога се започнува терапија со некој АКЕ-инхибитор може да настане ненадејна хипотензија и/или акутна ренална слабост кај пациентите со постојно намалување на натриумот (особено кај пациентите со ренална артериска стеноза).

При *хипертензија*, кога претходната терапија со диуретик може да предизвикала намалување на натриумот, потребно е:

- да се запре употребата на диуретикот 3 дена пред да се започне со терапија со АКЕ-инхибитор и, кога е неопходно, да се започне со давање диуретик кој не го штеди калиумот;
- или да се даде мала почетна доза на АКЕ-инхибитор и потоа постепено да се зголемува.

Кај пациентите со *конгестивна срцева слабост* потребно е да се започне со многу мала доза АКЕ-инхибитор, по можност го намалување на дозата на диуретикот (кој не го штеди калиумот) кој истовремено го прима пациентот.



За време на првите недели од терапијата со АКЕ-инхибиторот, потребно е следење на бубрежната функција (плазма-креатинин) *кај сите пациенти.*

Други лекови коишто предизвикуваат хипокалемија:

- амфотерицин В (и.в.);
- гликокортикоиди и минералокортикоиди (системски);
- тетракосактид;
- стимулаторни лаксативи.

Се зголемува ризикот од хипокалемија (адитивен ефект).

Се препорачува следење и, ако е потребно, коригирање на калиумот во плазмата. Потребна е претпазливост кај пациентите кои истовремено земаат дигиталис. Овие пациенти треба да земаат нестимулаторни лаксативи.

Баклофен

Зголемено антихипертензивно дејство.

Пациентот треба да се хидрира; бубрежната функција треба да се следи во почетокот на терапијата.

Препарати од дигиталис

Хипокалемијата го зголемува ризикот од појава на токсични ефекти од дигиталис.

Потребно е следење на калиумот во плазмата и ECG и, ако е неопходно, приспособување на терапијата.

Комбинации кои бараат особена претпазливост:

Алопуринол:

Истовремената употреба со индапамид може да ја зголеми честотата на појава на пречувствителни реакции на алопуринол.

Истовремена употреба со друг лек, којшто треба да се земе предвид

Диуретици кои штедат калиум (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Овие комбинации се корисни кај некои пациенти, но, сепак, може да настане хипокалемија или хиперкалемија, особено кај пациентите со бубрежна слабост или со дијабетес. Се препорачува следење на калиумот во плазмата и ECG и, ако е потребно, приспособување на терапијата.

Метформин

Постои зголемен ризик од појава на лактична ацидоза индуцирана од метформин, поради опасноста од појава на функционална бубрежна слабост поврзана со диуретици, особено со диуретици на Хенлеовата петелка. Не се препорачува употреба на метформин кога плазма-креатининот надминува 15 mg/l (135 μ mol/l) кај мажи и 10 mg/l (110 μ mol/l) кај жени.

Јодиран контрастен медиум

Кај дехидрирани пациенти поради употреба на диуретици се зголемува ризикот од појава на акутна бубрежна слабост, особено кога се употребуваат големи дози јодиран контрастен медиум. Пред употреба на јодираната состојка, пациентот треба да биде рехидриран.

Антидепресиви од типот на имипрамин, неуролептици

Се зголемува антихипертензивниот ефект и ризикот од појава на ортостатска хипотензија (адитивен ефект).



Калциум (соли)

Ризик од појава на хиперкалцемија како резултат на намалената уринарна елиминација на калциумот.

Циклоспорин, такролимус

Ризик од зголемен плазма-креатинин без промени во нивоата на циркулирачкиот циклоспорин, дури и во отсуство на намалување на водата/натриумот.

Кортикостероиди, тетракосактид (системски)

Антихипертензивниот ефект може да биде намален (ретенција на вода и на натриум).

4.6 Употреба за време на бременост и на лактација

Бременост

Нема податоци или има ограничен број податоци (исход од помалку од 300 бремености) од употребата на индапамид кај бремени жени. Продолжената експозиција на тијазиди во третиот триместар од бременоста може да го намали волуменот на плазмата кај мајката, како и утероплацентарниот крвен проток, што може да предизвика фетоплацентална исхемија и нарушување на растот на фетусот. Студиите изведени на животни не укажуваат на директни или на индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (видете го делот 5.3). Како мерка на претпазливост, бремените жени треба да избегнуваат користење индапамид за време на бременоста.

Доење

Нема доволен број информации за екскрецијата на индапамид или на неговите метаболити во мајчиното млеко. Може да настане преосетливост на лекови добиени од сулфонамид и хипокалемија. Не може да се исклучи ризик врз новороденчињата/доенчињата.

Индапамидот е тесно поврзан со тијазидните диуретици кои биле поврзани со намалување или дури и со супресија на лактацијата за време на доењето. Не се препорачува употреба на индапамид за време на доењето.

Фертилитет

Студиите за репродуктивна токсичност не покажале ефект на фертилитетот кај женски и кај машки стаорци (видете го делот 5.3). Не се очекуваат никакви ефекти на фертилитетот кај луѓето.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Индапамидот нема влијание врз будноста и врз способноста за реагирање, но во поединечни случаи може да настанат различни реакции поврзани со намалувањето на крвниот притисок, особено во почетокот на терапијата или кога ќе се додаде некој друг антихипертензив. Како резултат на тоа може да биде нарушена способноста за возење и за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најчесто пријавувани несакани дејства се хиперсензитивни реакции, главно дерматолошки, кај лица кои се предиспонирани на алергиски и на астматични реакции, и макулопапуларни исипи.



За време на клиничките испитувања забележана е хипокалемија кај 10 % од пациентите (со калиум во плазмата < 3,4 mmol/l) и кај 4 % од пациентите (со калиум во плазмата < 3,2 mmol/l), по терапија од 4 до 6 недели. По терапија од 12 недели просечниот пад на калиумот во плазмата е 0,23 mmol/l.

Најголемиот дел од несаканите ефекти на индапамидот коишто се однесуваат на клиничките и на лабораториските параметри се зависни од дозата.

Табеларен приказ на несаканите дејства

Долунаведените несакани дејства биле забележани при употреба на индапамид.

Подредени се по честотата на појавување:

многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); многу ретки ($\geq 1/100\,000$ до $< 1/10\,000$) и непознати (честотата не може да се утврди од достапните податоци).

MedDRA SOC	Несакани дејства	Честота
Заболувања на крвта и на лимфниот систем	агранулоцитоза	многу ретко
	апластична анемија	многу ретко
	хемолитична анемија	многу ретко
	леукопенија	многу ретко
	тромбоцитопенија	многу ретко
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	хиперкалцемија	многу ретко
	намалување на калиумот со хипокалемија, особено сериозна кај одредени популации со висок ризик (видете го делот 4.4)	непознато
	хипонатремија (видете го делот 4.4)	непознато
Заболувања на нервниот систем	вртоглавица	ретко
	замор	ретко
	главоболка	ретко
	парестезија	ретко
	синкопа	непознато
Заболувања на окото	миопија	непознато
	заматен вид	непознато
	нарушување на видот	непознато
Кардијални заболувања	аритмија	многу ретко
	torsade de pointes	непознато
Васкуларни нарушувања	хипотензија	многу ретко
Гастроинтестинални заболувања	повраќање	помалку често
	гадење	ретко
	констипација	ретко
	сува уста	ретко
	панкреатитис	многу ретко
Хепатобилијарни заболувања	неправилна хепатална функција	многу ретко
	можност за почеток на хепатална енцефалопатија во случај на хепатална инсуфициенција	непознато
	хепатитис	непознато
Заболувања на кожата и на супкутаното ткиво	хиперсензитивни реакции	често
	макулопапуларни исии	често
	пурпура	помалку често

	ангиоедем	многу ретко
	уртикарија	многу ретко
	токсична епидермална некролиза	многу ретко
	Стивенс-Џонсонов синдром	многу ретко
	можно е влошување на постојниот акутен дисеминиран lupus erythematosus	непознато
	фотосензитивни реакции (видете го делот 4.4)	непознато
Ренални и уринарни нарушувања	бубрежна слабост	многу ретко
Испитувања	продолжен QT на електрокардиограм (видете ги деловите 4.4 и 4.5)	непознато
	покачено ниво на гликоза во крвта (видете го делот 4.4)	непознато
	покачено ниво на урична киселина во крвта (видете го делот 4.4)	непознато
	покачени хепатални ензими	непознато

4.9 Предозирање

Симптоми

Утврдено е дека индапамидот не е токсичен во дози до 40 mg, односно 27 пати поголеми од тераписката доза.

Знаците на акутно труење главно вклучуваат нарушување на рамнотежата на вода/електролити (хипонатремија, хипокалемија) што се манифестира со гадење, повраќање, хипотензија, грчеви, вртоглавица, зашеметеност, конфузија, полиурија или со олигурија, понекогаш и до степен на анурија (поради хиповолемијата).

Лекување

Се препорачува брза елиминација на ингестираната супстанција преку гастрична лаважа и/или со употреба на активен јаглен, придружено со враќање на рамнотежата помеѓу водата и електролитите во медицинска институција.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: сулфонамиди, чисти.
АТС код: C03BA11.

Механизам на дејство

Структурно, индапамидот претставува сулфонамиден дериват со индолски прстен, а фармаколошки тој е поврзан со тиазидната група диуретици. Дејствува преку инхибиција на апсорпцијата на натриумот во кортикалниот дилуциски сегмент на реналните тубули. Ја зголемува уринарната екскреција на натриумот и на хлоридните јони и на тој начин го зголемува излучувањето на урината. Во помал степен ја зголемува и екскрецијата на калиумовите и на магнезиумовите јони.

Фармакодинамско дејство

Фаза II и III од студиите со монотерапија докажале антихипертензивен ефект кој трае 24 часа. Овој наод е утврден во дози со благ диуретичен ефект.

Антихипертензивното дејство на индапамидот е поврзано со подобрување на артериската комплијанса и со намалување на артерискиот и на вкупниот периферен отпор.

Индапамидот ја намалува левовентрикуларната хипертрофија.

Тијазидите и сродните диуретици имаат плато на терапевтскиот ефект над одредена доза, а при тоа се зголемуваат несаканите дејства. Според тоа, дозата не треба да се зголемува ако терапијата не е ефикасна.

Студиите за испитување краткотрајна, среднотрајна и долготрајна терапија покажале дека индапамидот, за разлика од другите диуретици,

- нема влијание врз метаболизмот на масните: вкупен холестерол, триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол;

- нема влијание врз метаболизмот на јаглехидратите, дури и кај дијабетичари со хипертензија.

5.2 Фармакокинетика

Индапамид Алкалоид СР од 1,5 mg е достапен во форма на таблети со продолжено ослободување.

Апсорпција

Ослободената фракција на индапамидот брзо и целосно се апсорбира во гастроинтестиналниот тракт. Храната малку ја зголемува брзината на апсорпција, но нема влијание врз количеството на апсорбираниот лек. Максимално ниво во серумот се појавува по околу 12 часа од земањето на лекот. По повторувана примена се намалува варијацијата на серумските нивоа помеѓу две дози. Сепак, постои интраиндивидуална варијабилност.

Дистрибуција

Врзувањето на индапамидот за плазматските протеини изнесува 79 %. Полуживотот на елиминација од плазмата е 14 до 24 часа (просечно 18 часа). Рамнотежна концентрација (steady state) се постигнува за 7 дена. Индапамидот не се акумулира при повторена употреба.

Метаболизам

Главна 70 % од индапамидот се елиминира преку бубрезите и 22 % се елиминира во фецесот во форма на неактивни метаболити.

Индивидуи со висок ризик

Фармакокинетските својства на лекот не се менуваат кај пациентите со нарушена бубрежна функција.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

За време на студиите не биле забележани мутагени или карциногени ефекти.

Најголемите дози индапамид, коишто биле употребени орално кај различни видови животни (40 до 8 000 пати поголеми од терапевската доза), покажале егзацербација на диуретичните својства на лекот. Главните симптоми на интоксикација забележани за време на студиите за акутна токсичност со индапамид употребен интравенски или интраперитонеално биле поврзани со фармаколошкото дејство на индапамидот, односно со брадиуреја и со периферна вазодилатација.

Студиите за репродуктивна токсичност не покажале ембриотоксичност и тератогеност.



Плодноста не била нарушена ниту кај машки ниту кај женски стаорци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Таблетно јадро:

- лактоза монохидрат;
- хидроксиетилцелулоза (со висок степен на вискозност);
- хидроксиетилцелулоза (со низок степен на вискозност);
- колоиден силициум диоксид, безводен;
- магнезиум стеарат.

Филм-обвивка:

- хидроксипропилцелулоза;
- титан диоксид (E171).

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

24 месеци.

6.4 Специјални мерки за чување

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

Лекот треба да се чува на температура под 25 °C, во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Изглед и содржина на амбалажата

Таблетите се спакувани во блистер-пакување (PVC/PVDC/Al фолија или алтернативно во Al/Al фолија). Секој блистер содржи 10 таблети.

Картонската кутија содржи 30 таблети (3 блистери) и упатство за пациентот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Нема посебни барања.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12



1 000 Скопје, Република Македонија
тел.: + 389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2018 г.



11