# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neopamid® 2.5 mg film-coated tablets

Неопамид® 2,5 mg филмирани таблетки

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа индапамид *(индапамид)* 2,5mg

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бели филмирани лещовидни таблети.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Индапамид е показан за лечение на артериална хипертония.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

**Възрастни:**

Дневната доза е една таблета, съдържаща 2.5 mg индапамид хемихидрат, приета сутрин. Действието на Неопамид® е постепенно и намаляването на кръвното налягане може да продължи, без да достигне максимум в рамките на няколко месеца след започване на лечението. Доза повече от 2,5 mg Неопамиде® дневно не е препоръчителна поради несъществения допълнителен антихипертензивен ефект за сметка на очевидния диуретичен ефект. Ако еднократният дневен прием на таблета Неопамид® не постигне достатъчно намаляване на кръвното налягане, може да бъде добавено друго антихипертензивно средство; в комбинация с Неопамид® могат да бъдат използвани бета-блокери, АСЕ-инхибитори, метилдопа, клонидин и други адренергични блокиращи средства. Добавянето в терапията с Неопамид® на диуретици, които могат да причинят хипокалиемия, не е препоръчително.

Няма доказателства за наличието на възвратима хипертензия след спирането на Неопамид®.

**Пациенти в напреднала възраст:**

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

**Деца:**

Няма клиничен опит за употребата на препарата при деца.

## 4.3. Противопоказания

Неопамид® не се препоръчва при пациенти с:

* наскорошен мозъчносъдов инцидент,
* тежка бъбречна недостатъчност,
* чернодробна енцефалопатия или тежка чернодробна недостатъчност,
* тежък чернодробен инфаркт,
* хипокалиемия
* свръхчувствителност към сулфонамиди .

Относителни противопоказания: комбинирано приложение с литиеви продукти и неаритмични ЛП, предизвикмащи torsades de pointes (виж 4.5 Лекарствени взаимодействия).

## 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 пациенти с удължен 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 по-често се наблюдава при по-възрастни пациенти с цироза.
* В случай на влошаване на съществуваща бъбречна недостатъчност се препоръчва лечението с Неопамид® 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 хиперпаратиреоидизъм. 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 индапамид не се диализира.
* Въпреки че 2,5 mg индапамид дневно (една таблета) може спокойно да се предписва на хипертензивни пациенти с нарушена бъбречна функция, лечението трябва да бъде преустановено, ако има признаци на задълбочаване на бъбречната недостатъчност.
* При хиперурикемични пациенти може да бъде повишен рискът от поява на подагрозни пристъпи и е необходимо определянето на дозата да бъде според плезменото ниво на пикочната киселина.
* Тиазидните диуретици и техните аналози са изцяло ефективни само при нормална бъбречна функция или при минималното й увреждане (стойности на серумния креатинин при възрастни под 25 mg/l, т.е. 220 mol/1). 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 фиртрация. Това може да доведе до повишаване на серумните стойности на уреята и креатинина. Тази преходна функционална бъбречна недостаттъчност не е от значение при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши една налична бъбречна недостаттъчност.
* При нарушена чернодробна функция тиазидите и близките на тях по структура диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия. При поява на такива приложението на диуретика трябва незабавно да се спре.
* Вниманието към спортистите е насочено поради факта, че този лекарствен продукт съдържа активно вещество, което може да предизвика позитивиране на резултати при допингов контрол.

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

Комбинирано приложение на Неопамид® не се препоръчва със следните медикаменти:

* Диуретици (риск от електролитен дисбаланс); ЛП, предизвикващи torsades de pointes - astemizole, bepridil, I.V. erythromycin, halofantrine, pentamidine, suitopride, 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
* НСПВЛП (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 В (IV), глюко- и минералкортикостероиди (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
* Baclofen: Повишава антихипертензивния ефект. Да се рехидратира пациента; да се проследи бъбречната функция в началото на лечението
* 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 недостаттъчност. *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 инхибитора 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 la антиаритмични средства - quinidine, hydroquinine, disopyramide, amiodarone, bretylium, sotalol): Torsades de pointes (предразполагащи фактори са хипокалиемия, брадикардия и предшестващ 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 назвачават антиаритмични средства (препоръчва се pacemaker)
* Metformin: Лактацидозата, дължаща се на метформин, може да е свързана с евентуална функционална бъбречна недостаттъчност вследствие на употребата на диуретици и особено на бримкови диуретици. Противопоказано е използването на метформин при серумно ниво на креатинина над 15 mg/1 (135 micromols/litre) при мъже и 12 mg/1 (110 micromols/litre) при жени
* Йод-съдържащи контрастни средства: В случаите на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от поява на остра бъбречна недостаттъчност, особено при използване на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Необходима е дехидратация преди прилагане на йод- съдържащи средства
* Трициклични антидепресанти (група на 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. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност: не са наблюдавани тератогенни ефекти при животни, но тъй като този вид изследвания невинаги са показателни за човешкия отговор, Неопамид® трябва да се прилага по време на бременност, само ако е изключително наложително. Основно правило е да се избягва приемането на диуретици при бременност и никога не трябва да се изпозват за третиране на физиологичните отоци по време на бременността. Диуретиците могат да предизвикат фитоплацентарна исхемия с риск за фетална хипотрофия.

Кърмене: Не се препоръчва кърмене по време на лечението (индапамид се екскретира с майчиното мляко).

Тъй като повечето лекарства се екскретират в човешкото мляко, ако употребата на Неопамид® е изключително наложителна, пациентката трябва да преустанови кърменето.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индапамид 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 ЛП. Като резултат може да се наруши способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Повечето от клиничните странични ефекти и влиянието върху лабораторни тестове са дозо-зависими и могат да се редуцират чрез определяне на минимална ефективна доза.

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да предизвикат следните ефекти:

*По отношение на лабораторните показатели:*

* Излъчване на калий с хипокалиемия; това е особено важно при рисковите групи (виж Предпазни мерки). При клинични опити с индапамид в доза 2,5 mg е установено понижаване на серумния калий след 4 до 6-седмично лечение: при 2.5% от пациентите нивото но серумния калий беше <3.4 mmol/1 и при 10% от пациентите - < 3.2 mmol/1. След 12-седмично лечение средното понижаване на серумната калиева концентрация беше 0.41 mmol/L
* Хипонатриемия с придружаваща хиповолемия води до дехидратация и постурална хипотензия. Едновременната загуба на хлорни йони вторично води до появата на компенсаторна метаболитна алкалоза. Този ефект е слаб и се проявява рядко.
* Повишаване на серумните концентрации на пикочната киселина и глюкозата по време на лечението. Използването на такива диуретици при пациенти, страдащи от подагра и диабет, трябва внимателно да се прецени (виж 5.1 Фармакодинамични свойства).
* Много по-рядко хематологични разстройства - тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, костномозъчна аплазия и хемолитична анемия.
* В много редки случаи хиперкалциемия.

*По отношение на клиничните показатели:*

* Чернодробна енцефалопатия може да се развие при увреждания на черния дроб (виж Противопоказания и Предупреждения).
* Реакции на свръхчувствителност, основно дерматологични, при пациенти, предразположени към алергични и астматични прояви.
* Макулопапуларен обрив, purpura, възможно обостряне на наличен системен lupus erythematosus.
* Гадене, запек, световъртеж, астония, парестезии, главоболие, сухота в устата - наблюдават се рядко и обикновено отслабват с намаляване на дозата.
* В много редки случаи панкреатит.

## 4.9. Предозиране

Симптоми: Това са такива, свързани с диуретичния ефект - 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).

Справяне с предозирането: Лечението трябва да бъде симтоматично, насочено към коригирането на електролитните нарушения, като понякога са налага да се направи стомашна промивка и да се предизвика повръщане.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивен диуретик. АТС код: СОЗВА 11.

Неопамид® (индапамид) е нетиазиден сулфонамид с индолов пръстен, принадлежащ към групата на диуретиците. При доза от 2,5 mg на ден Неопамид® упражнява продължителен антихипертезивен ефект при пациенти, страдащи от високо кръвно налягате.

Проучванията върху връзката доза-ефект са показали, че при доза 2,5 mg на ден антихипертензивният ефект е максимален, а диуретичният ефект - субклиничен.

При тази антихипертензивна доза от 2,5 mg на ден Неопамид® намалява съдовата хиперреактивност към норадреналина при пациенти с високо кръвно налягане и намалява общото периферно и артериално съпротивление.

Намесването на екстраренален механизъм на действие в антихипертензивния ефект проличава от запазването на този ефект при функционално анефрични пациенти с високо кръвно налягане.

Съдовият механизъм на действие на Неопамид® включва:

* намаляване контрактилитета на съдовата гладка мускулатура поради модификация на трансмембранния йонен обмен, в частност на калция;
* вазодилатация, дължаща се на стимулация на синтеза на простагландин PGE2 и вазодилататора и тромбоцитен антиагрегант, простациклин PGI2;
* потенцииране вазодилатиращото действие на брадикинина;
* Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в проксималната част на дисталния тубул. Той повишава екскрецията на натрий и хлор с урината, а в по- малка степен екскрецията на калий и магнезий, при което повишава диурезата. Антихипертензивната му активност се проявява при дози, при които диуретичните му свойства са слаби. Освен това е показано, че антихипертензивната му активност се запазва при хипертоници без активна бъбречна функция.
* След определена доза терапевтичният ефект на тиазидните диуретици и техните аналози достига едно плато, докато НЛР продължават да се задълбочават. Ако лечението не е ефективно, не трябва да се прави опит да се повишава дозата.

Също така е било демонстрирано, че в краткосрочен и дългосрочен план Неопамид®:

* намалява лявокамерната хипертрофия;
* не променя липидния метаболизъм: триглицериди, LDL- и HDL-холестерол;
* не променя глюкозния метаболизъм, дори при диабетни пациенти с високо кръвно налягане. След продължителна употреба на Неопамид® 2,5 mg при такива пациенти се наблюдава нормализиране на кръвното налягане и значително намаляване на микроалбуминурията.

В заключение, съвместната употреба на Неопамид® 2,5 mg с други антихипертензивни препарати (бета-блокери, калциеви антагонисти, АСЕ- инхибитори) води до подобрен контрол на хипертензията с увеличен отговор в сравнение със самостоятелната терапия.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Индапамид се абсорбира бързо и напълно след перорално приложение. Пикови кръвни нива се достигат след 1 до 2 часа.

Индапамид се концентрира в еритроцитите и се свързва 79% с плазмените протеини и със самите еритроцити. Той се поема от съдовата стена на гладката съдова мускулатура благодарение на високата си липидна разтворимост. 70% от единичната орална доза се елиминират от бъбреците и 23% - от гастро-интестиналния тракт. Индапамид се метаболизира добре, като 7% от непроменения продукт се откриват в урината в рамките на 48 часа след приложението. Елиминационният полу-живот (бета-фаза) на Индапамид е приблизително 15-18 часа. Бъбречната екскреция представлява 60-80% от тоталната екскреция, тъй като индапамид се излъчва под формата на метаболити, процентът на непроменения метаболит в урината е 5%. При бъбречна недостатъчност фармакокинетичните параметри не се променят.

Повторното приемане на индапамид увеличава равновесната плазмена концентрация (платото) в сравнение с еднократния прием, но равновесната плазмена концентрация (платото) остава стабилно във времето, което показва, че не настъпва кумулация.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма открития по време на предклинични проби, които биха били от полза на предписващия лекар.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Нео Балканика ЕООД

Ул. “Земляне” 35 София,

България

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2009 г.