

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rawel® SR prolonged-release tablets 1.5 mg

Приложение към

разрешение за употреба № К-10479/08.03.21

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 1.5 mg indapamide.

За помощните вещества, виж б.1.

669/22.02.05 *Stamen***3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки с удължено освобождаване: бели, кръгли, леко биконвексни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

Артериална хипертония.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Indapamide се прилага перорално.

Трябва да се приема една таблетка веднъж дневно, за предпочитане сутрин.

При по-високи дози антихипертензивният ефект на indapamide не се засилва, но се увеличава екскрецията на солта (салуретичен ефект).

4.3. Противопоказания

Indapamide е противопоказан при:

- свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарството или към други сулфонамиди;
- тежка бъбречна недостатъчност;
- чернодробна енцефалопатия или тежко увреждане на чернодробната функция;
- хипокалиемия.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба***Предупреждения***

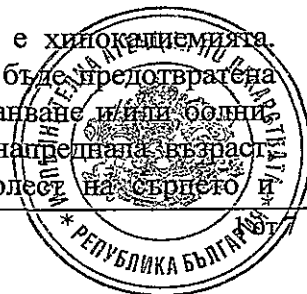
При пациенти с увредена чернодробна функция тиазид-подобните диуретици могат да предизвикат чернодробна енцефалопатия. Приложението на диуретика трябва да се спре незабавно, ако това се случи.

Предпазни мерки при употреба**1. Воден и електролитен баланс*****Ниво на натрия в плазмата***

Всеки диуретик може да предизвика хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Натрият в плазмата се измерва преди началото на лечението и след това през редовни интервали. Понижението на нивото на натрия в плазмата първоначално може да бъде асимптомно и поради това редовното мониториране е много важно. При пациенти в напреднала възраст и болни с цироза мониторирането трябва да се извършва дори по-често (виж разделите Нежелани ефекти и Предозиране).

Ниво на калий в плазмата

Основният риск от лечението с тиазиди и сродни диуретици е хипокалиемията. Опасността от поява на хипокалиемия (< 3.4 mmol/l) трябва да бъде предотвратена при някои високо рискови популации, напр. пациенти с недोхранване и/или болни, които се лекуват с няколко лекарства едновременно, хора в напреднала възраст, циротични пациенти с отоци и асцит, болни с исхемична болест на сърцето и



сърдечна недостатъчност. При тези пациенти хипокалиемията засилва кардиотоксичността на дигиталисовите продукти и увеличава риска от аритмия. Пациенти с удължен QT интервал, независимо дали е вроден или индуциран от лекарства, са също изложени на риск. Хипокалиемията (както и брадикардията) е също предразполагащ фактор за поява на тежки аритмии, особено потенциално леталните “torsades de pointes”.

При всички тези пациенти се налага по-често мониториране на плазмените нива на калия. Първото измерване на плазмения калий трябва да се направи през първата седмица на лечение.

Ако се открият ниски нива на калия, необходимо е те да се коригират.

Калций в плазмата

Тиазидите и сродните диуретици може да намалят екскрецията на калция с урината и да предизвикат леко и преходно покачване на калция в плазмата. Манифестната хиперкалциемия може да се дължи на недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. Лечението с диуретика трябва да се спре преди изследването на паратироидната функция.

Глюкоза в кръвта

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

Пикочна киселина

Склонността към подагрозни пристъпи може да се засили при хиперуремични пациенти.

2. Бъбречна функция и диуретици

Тиазидите и сродните диуретици са напълно ефективни само при нормална или само минимално увредена бъбречна функция (нива на плазмения креатинин под 25 mg/l, т.е. 220 μmol/l при възрастни). При пациенти в напреднала възраст тези нива на плазмения креатинин трябва да се коригират по отношение на възрастта, теглото и пола.

Хиповолемията, индуцирана от диуретика, дължаща се на загубата на вода и сол, в началото на лечението предизвиква намаление на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на кръвната урея и плазмения креатинин. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не е от значение при лица с нормална бъбречна функция, но може да влоши налична бъбречна недостатъчност.

3. Спортисти

Спортистите трябва да имат предвид, че този продукт съдържа лекарствено вещество, което може да предизвика позитивна реакция при допинг пробите.

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

1. Комбинации, които не се препоръчват

Литий

Повишени плазмени нива на лития с признаци на предозиране, както и при безсолна диета (намалена екскреция на лития с урината). Ако употребата на диуретици обаче е необходима, налага се внимателно мониториране на плазмените нива на лития и коригиране на дозата.

Лекарства, които може да индуцират torsades de pointes и не са compatibilni с антиаритмичните средства

Това са astemizol, bepridil, erythromycin IV, halofantrine, pentamidine, sultopride, terfenadine и vincamine. Рискови фактори са хипокалиемия, брадикардия



предшестващ удължен QT интервал. Пациентите трябва да приемат лекарства, които не предизвикват “torsades de pointes” при наличие на хипокалиемия.

2. Комбинации, които изискват предпазни мерки

Нестероидни противовъзпалителни средства (системни), високи дози салицилати

Риск от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация). Пациентите трябва да пият много течности. В началото на лечението трябва да се мониторира бъбречната функция.

Други лекарства, предизвикващи хипокалиемия:

- amphotericin B (интравенозно);
- глюко- и минералкортикостероиди (системни);
- тетракозактиди;
- стимулиращи лаксативи.

Увеличава се рискът от хипокалиемия (адитивен ефект). Трябва да се мониторира нивото на калия в плазмата и при нужда да се добавя калий. Необходимо е внимание при пациенти, които вземат едновременно дигиталис. Тези пациенти не трябва да употребяват нестимулиращи лаксативи.

Vaslofen

Повишен антихипертензивен ефект.

Болният трябва да пие много течности; бъбречната функция се мониторира в началото на лечението.

Дигиталисови продукти

Хипокалиемията увеличава риска от токсични ефекти на дигиталиса.

Трябва да се мониторира нивата на калия в плазмата и ЕКГ и при нужда дозировката да се коригира.

3. Комбинации, които трябва да се имат предвид

Калий-съхраняващи диуретици (amiloride, spironolactone, triamterene)

Тези комбинации са полезни при някои пациенти, на въпреки това може да възникне хипокалиемия. Те могат да предизвикат хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет. Трябва да се мониторира нивата на калия в плазмата и ЕКГ и при нужда дозировката да се коригира.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ)

Когато се започва лечение с АСЕ инхибитор, може да се появи внезапна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност при пациенти с предшестващо намаление на нивото на натрия (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия).

Когато предишно лечение с диуретици е предизвикало намаление на натрия при пациенти с хипертония, лечението с диуретика трябва да се спре 3 дни преди началото на лечението с АСЕ инхибитор и при нужда да се започне отново с калий-съхраняващ диуретик или да се даде ниска начална доза на АСЕ инхибитора и дозата да се увеличава постепенно.

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност се започва с много ниска доза на АСЕ инхибитора, за предпочитане след намаляване на дозата на калий-губещия диуретик.

При всички пациенти бъбречната функция (плазмения креатинин) трябва да се мониторира през първите седмици на лечение с АСЕ инхибитор.

Антиаритмични средства, които могат да индуцират камерна аритмия “torsade de pointes”:

- антиаритмични средства клас Ia (quinidine, hydroquinine, disopyramide);
- amiodarone;
- bretylium;



- sotalol.

Хипокалиемията, брадикардията и наличен удължен QT интервал увеличават риска от възникване на “torsade de pointes”. Хипокалиемията се предотвратява или коригира и се мониторира електролитите и ЕКГ (QT интервал). Пациентите с “torsade de pointes” не трябва да приемат антиаритмични средства (лечение с кардиостимулатор).

Metformin

При функционална бъбречна недостатъчност, свързана с приложението на диуретици, metformin може да влоши лактацидозата. Пациентите не трябва да употребяват metformin, когато плазменият креатинин надхвърля 15 mg/l (135 μ mol/l) при мъже и 12 mg/l (110 μ mol/l) при жени.

Йодирани рентгеноконтрастни средства

При пациенти, дехидратирани поради употребата на диуретици, рискът от остра бъбречна недостатъчност е повишен, особено когато се използват високи дози йодирани рентгеноконтрастни средства. Болният трябва да се рехидрира преди прилагането на йодираното съединение.

Трициклични антидепресанти, невротиптици

Антихипертензивният ефект и рискът от ортостатична хипотония се увеличават (адитивен ефект).

Калциеви соли

Риск от хиперкалциемия, дължаща се на намаленото елиминиране на калция с урината.

Cyclosporine

Риск от повишение на плазмения креатинин без промени в серумните нива на cyclosporine, дори при нормален водно-солеви баланс в организма.

Кортикостероиди, тетракозактиди (системни)

Антихипертензивният ефект може да се намали (задръжка на вода и натрий).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Бременните жени трябва да избягват употребата на диуретици и никога не трябва да ги употребяват за лечение на физиологичните отоци по време на бременност. Диуретиците може да причинят фето-плацентарна исхемия с риск от увреждане на феталното развитие.

Кърмене

Кърменето не се препоръчва (indapamide се екскретира в кърмата при човека).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Indapamide не повлиява бдителността, но в отделни случаи може да се появят различни реакции, свързани с понижението на артериалното налягане, особено в началото на лечението или когато се добавя друго антихипертензивно средство. В резултат на това може да се увреди способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани ефекти

Повечето нежелани ефекти на indapamide, засягащи клинични и лабораторни показатели, са дозо-зависими; при по-ниски дози те възникват по-рядко.

Като диуретик, сроден с тиазидите, indapamide може да предизвика следните нежелани ефекти:

Променени лабораторни показатели и последици от това:

По време на клиничните изпитвания хипокалиемия е била наблюдавана при 10% от пациентите (плазмени нива на калия < 3.4 mmol/l) и при 4% от болните с плазмени нива на калия < 3.2 mmol/l) след 4 до 6 седмици на лечение с indapamide. След 12

седмици средното понижение на калия в плазмата е било 0.23 mmol/l. Изчерпването на калия и хипокалиемията са особено опасни при някои високорискови популации (виж Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Хипонатриемия с хиповолемия, която може да доведе до дехидратиране и ортостатична хипотония; поради едновременна загуба на хлоридни йони може да се развие компенсаторна метаболитна алкалоза. Честотата и степента на този ефект са ниски.

Увеличение на пикочната киселина и концентрациите на глюкоза; при пациенти с диабет или подагра трябва много внимателно да се прецени дали лечението с диуретик е подходящо.

Хиперкалциемия, тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, костно-мозъчна аплазия и хемолитична анемия възникват много рядко.

Клинични нежелани ефекти

При пациенти с чернодробна недостатъчност може да се развие чернодробна енцефалопатия.

Кожни реакции на свръхчувствителност (макуло-папуларни обриви, пурпура) се наблюдават предимно при пациенти с предразположение към реакции на свръхчувствителност и астматични реакции.

Възможни са влошаване на остър системен лупус еритематозус, макуло-папуларни обриви и пурпура.

По-рядко може да възникнат световъртеж, главоболие, парестезия, умора, запек и сухота в устата.

Много рядко възниква панкреатит.

4.9. Предозиране

Indapamide не е токсичен в дози до 40 mg, т.е. приблизително 27 пъти по-високи от терапевтичната доза.

Признаците на остра интоксикация са предимно нарушения на водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия), които се проявяват с гадене, повръщане, хипотония, гърчове, световъртеж, сънливост, объркване, полиурия или олигоурия, евентуално стигаща до анурия (дължаща се на хиповолемията).

Началните мерки включват бързо елиминиране на погълнатото вещество чрез стомашна промивка и/или приложение на активиран въглен, последвано от възстановяване на водно-електролитния баланс в болнично заведение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Според АТС класификацията, indapamide принадлежи към групата на диуретиците (C03BA14).

Структурно, indapamide представлява сулфонамидно производно; фармакологично е сроден с диуретиците от тиазидната група. Той действа чрез инхибиране на резорбцията на натрия в сегмента за разреждане в бъбречните тубули. Той засилва екскретирането на натриевите и хлоридни йони с урината, като по този начин увеличава количеството на отделената урина. В по-малка степен той засилва екскрецията на калиевите и магнезиевите йони. Освен диуретичния ефект indapamide има още и съдов ефект, свързан с намалението на резистентността на артериолите и общата периферна резистентност.

Изследванията са показали, че антихипертензивният ефект продължава 24 часа.

Indapamide намалява хипертрофията на лявата камера.



Антихипертензивният ефект на тиазидите и сродните диуретици, включително indapamide, не се засилва при по-високи дози, докато нежеланите ефекти продължават да нарастват. Ако лечението не е ефективно, дозата не трябва да се увеличава.

Проучванията при краткотрайно и продължително лечение са показали, че indapamide, за разлика от другите диуретици, не притежава някои метаболитни ефекти. Indapamide няма значителен отрицателен ефект върху серумните концентрации на липидите (общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди). Той не повлиява и въглехидратния метаболизъм, дори при диабетици с хипертония.

5.2. Фармакокинетични свойства

Indapamide 1.5 mg се произвежда под формата на таблетки с удължено освобождаване.

Резорбция

Освободената част от indapamide бързо и почти напълно се резорбира в стомашно-чревния тракт. Храната слабо повлиява скоростта на резорбцията, но не повлиява количеството на резорбираното вещество. Максимални серумни нива се достигат 12 часа след приема на лекарството. След достигане на равновесна концентрация варирането на серумните нива между две дози се намалява. Вариабилността между отделните пациенти обаче съществува.

Разпределение, метаболизъм и елиминиране

Свързването на indapamide с плазмените протеини е 79%. Времето на полуелиминиране от плазмата е 14 до 24 часа (средно 18 часа). Многократното приложение не води до кумулиране на indapamide.

Indapamide се метаболизира предимно в черния дроб. 70% от indapamide се елиминира през бъбреците, в по-голямата си част под формата на метаболити (частта на непромененото лекарство е около 5%). Около 20% се екскретират с фекалиите под формата на неактивни метаболити.

Фармакокинетичните параметри на лекарството не са значително променени при пациенти с увреждане на бъбречната функция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Пероралното третиране на различни животински видове с най-високите дози indapamide (40 до 8000 пъти по-високи от терапевтичните дози) е показало влошаване на салуретичните свойства на лекарството. Основните симптоми на интоксикация при изследване на острата токсичност на indapamide, приложен интравенозно или интраперитонеално, са били свързани с фармакологичното действие на indapamide, т.е. брадишния и периферна вазодилатация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Hypromellose, powdered cellulose, lactose monohydrate, povidone, anhydrous colloidal silica, magnesium stearate, macrogol 400, titanium dioxide (E 171).

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години.



6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 20 таблетки с удължено освобождаване (2 блистерни опаковки по 10 таблетки), в сгъваема кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 30 таблетки с удължено освобождаване (3 блистерни опаковки по 10 таблетки), в сгъваема кутия.

6.6. Указания за употреба и работа с продукта

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d. d., Novo mesto, Slovenia

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**9. ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА****10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА КХП**

13 май, 2004 г.