

Кратка характеристика на продукта



## 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mivara SR 1.5 mg prolonged release tablets.  
Мивара SR 1,5 mg таблетки с удължено освобождаване.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 1.5 mg indapamide /индапамид/.

Помощно вещество: 144.22 mg лактоза монохидрат в 1 таблетка с удължено освобождаване.

За пълния списък на помощните вещества виж. т. 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Бяла до почти бяла, кръгла, двойно изпъкнала филмирана таблетка.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетката трябва да се приема с подходящо количество течност (напр. 1 чаша вода). Таблетката не трябва да се дъвче.



Обичайната дозировка е 1.5 mg (една таблетка) на 24 часа, за предпочитане сутрин.

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

Бъбречна недостатъчност (вж. т. 4.3 и 4.4):

В случай на тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), лечението с индапамид е противопоказно.

Тиазид и тиазидните диуретици са напълно ефективни само в случай на нормална или леко увредена бъбречна функция.

Пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. т. 4.3 и 4.4):

В случай на тежка чернодробна недостатъчност, лечението е противопоказно.

Пациенти в напреднала възраст (вж. т. 4.4):

Няма значителни промени във фармакокинетиката на индапамид при пациенти в напреднала възраст. Все пак, при пациенти в напреднала възраст, плазменият креатинин трябва да бъде адаптиран във връзка с възрастта, теглото и пола на пациента. Пациентите в напреднала възраст могат да бъдат лекувани с Мивара SR 1,5 mg таблетки с удължено освобождаване, когато бъбречната функция е нормална или леко увредена.

Деца и юноши:

Мивара SR 1,5 mg таблетки с удължено освобождаване не се препоръчват за употреба при деца и юноши поради липсата на данни за неговата безопасност и ефикасност.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към индапамид, към други сулфонамиди или към някое от помощните вещества.
- Тежка бъбречна недостатъчност
- Чернодробна енцефалопатия или тежки нарушения на чернодробната функция
- Хипокалиемия.

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

В случаите на нарушена чернодробна функция, тиазид-сродните диуретици могат да предизвикат чернодробна енцефалопатия, особено в случай на



електролитен дисбаланс. В подобни случаи приложението на диуретика трябва да спре незабавно.

#### Фоточувствителност

Случаи на фоточувствителност са били докладвани при тиазиди и тиазид-сродните диуретици (вж. т. 4.8). Ако се появят реакции на фоточувствителност по време на лечението е препоръчително лечението да се преустанови. Ако повторното приложение на индапамид е абсолютно наложително е препоръчително да се защитят областите от тялото изложени на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

#### Специални предпазни мерки при употреба

##### **Воден и електролитен баланс:**

###### - Плазмен натрий:

Той трябва да бъде измерен преди започване на лечението и на равни интервали по време на лечението. Всяко лечение с диуретици може да доведе до хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Понижението на плазмения натрий може да бъде отначало асимптоматично, ето защо редовното му определяне е съществено и даже трябва да бъде по-често при възрастните и болните от цирроза пациенти (вж. т. 4.8 и 4.9).

###### - Плазмен калий:

Загубата на калий с прояви на хипокалиемия е главният риск от използването на тиазидни и сродните диуретици. Рискът от настъпването на хипокалиемия (< 3.4 mmol/l) трябва да бъде предотвратен при хора с висок риск, например хората в напреднала възраст, недохранените и /или лекуваните с много лекарства, пациентите с цирроза, които имат едем и асцит, пациентите с коронарна болест и сърдечна недостатъчност. При тези случаи, хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от аритмии.

Индивиди с удължен QT интервал са също рискови, независимо дали произходът е конгенитален или ятрогенен. Хипокалиемията, така както и брадикардията тогава е предразполагащ фактор за настъпването на тежки аритмии, специално потенциално фаталните torsades de pointes.

Във всички отбелязани по-горе случаи се изисква по-редовно определяне на калия в плазмата. Първото определяне на плазмения калий трябва да се извърши една седмица след началото на лечението.

Установената хипокалиемия трябва да се коригира.

###### - Плазмен калций:

Тиазидните и сродните диуретици могат да понижат екскрецията на калция с урината и да предизвикат леко и преходно повишение на плазмения калций. Откритата хиперкалциемия може да се дължи на предхождащ неустановен



хиперпаратиреоидизъм. Лечението трябва да бъде преустановено преди изследването на паратиреоидната функция.

- **Кръвна глюкоза:**

Наблюдението на кръвната глюкоза е важно при диабетиците, особено при наличието на хипокалиемия.

- **Пикочна киселина:**

Може да се увеличи тенденцията към пристъпи от подагра при хиперурикемични пациенти.

- **Бъбречна функция и диуретици:**

Тиазидните и сродните диуретици са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или само минимално увредена (плазмен креатинин под 25 mg/l, тоест 220  $\mu$ mol/l при възрастни). При пациенти в напреднала възраст плазменият креатинин трябва да бъде оценяван 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 кръвната урея и плазмения креатинин. Тази преходна бъбречна недостатъчност няма последствия при индивиди с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

- **Спортисти:**

Трябва да се обърне внимание на спортистите, че този лекарствен продукт съдържа активна съставка, която може да даде положителна реакция в допинг теста.

Мивара SR 1,5 mg таблетки с удължено освобождаване съдържа лактоза. Пациенти с хередитарни проблеми свързани с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти или други форми на взаимодействие**

##### Комбинации, които не се препоръчват

##### **Литий:**

При повишено ниво на плазмения литий с признаци на предозирание, както и при безсолна диета (намалена екскреция на литий). Ако е необходимо приложение на диуретици, трябва да се мониторира внимателно нивото на плазмения литий, както и да бъде уточнена дозировката на Мивара SR 1,5 mg .



Комбинации за които се изискват предпазни мерки при употреба

**Лекарствени продукти причиняващи Torsades de pointes:**

- клас Ia антиаритмични агенти(quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- клас III антиаритмични агенти (amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide),
- някои антипсихотични продукти: phenothiazines (chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophenones (droperidol, haloperidol)
- други: bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamine IV.

Повишен риск от вентрикуларни аритмии, особено torsades de pontes (хипокалиемията е рисков фактор).

Мониториране на хипокалиемията и корекция, ако е необходимо, преди прилагането на тази комбинация. Клинично, плазмено-електролитно и ЕКГ мониториране.

Да се използват вещества, които нямат недостатъка да предизвикват torsades de pointes при наличието на хипокалиемия.

**Нестероидни противовъзпалителни средства (системно приложение), включително СОХ(циклоксигеназа)-2 селективни инхибитори, салицилати във високи дози ( $\geq 3g$ /дневно):**

Възможно е намаление на антихипертензивния ефект на индапамида.

Риск от остра бъбречна недостатъчност при обезводнени пациенти (намалена гломерулна филтрация). Да се хидратира пациента; да се наблюдава бъбречната функция в началото на лечението.

**Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ):**

Риск от внезапна хипотензия и/или остра бъбречна недостатъчност, когато започне лечението с инхибитора на конвертиращия ензим при наличието на предварително съществуваща загуба на натрий (специално при индивиди със стеноза на бъбречната артерия).

*При хипертония, когато предварителното лечение с диуретици може да доведе до загуба на натрий, е необходимо:*

- или да се спре диуретика 3 дни преди започването на лечението с инхибитора на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) и да се започне отново хипокалиемичния диуретик;
- или да се дадат ниски начални дози на АСЕ инхибитора, като се повишават постепенно.



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

Във всички случаи, да се наблюдава бъбречната функция (плазмения креатинин) по време на първите седмици на лечението с АСЕ инхибитор.

**Други вещества предизвикващи хипокалиемия: amphotericin B (IV), glucocorticoids (системно приложение), tetracosactide, стимулиращи лаксативи:**

Увеличен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Изисква се наблюдение на плазмения калий и коригиране при необходимост.

Трябва да се има предвид при съпътстващо дигиталисово лечение. Да се използват нестимулиращи лаксативи.

**Диуретици, които могат да предизвикат хипокалиемия (bumetanide, furosemide, piretanide, thiazides and xipamide):**

Увеличен риск от хипокалиемия. Затова нивото на плазмения калий трябва да се следи и да се коригира при необходимост.

**Vaslofen:**

Повишава антихипертензивния ефект.

Да се хидратира пациента; да се наблюдава бъбречната функция при започването на лечението.

**Дигиталисови продукти:**

Хипокалиемията предразполага към токсичните ефекти на дигиталиса.

Да се наблюдава плазмения калий, ЕКГ и ако е необходимо да се преразгледа лечението.

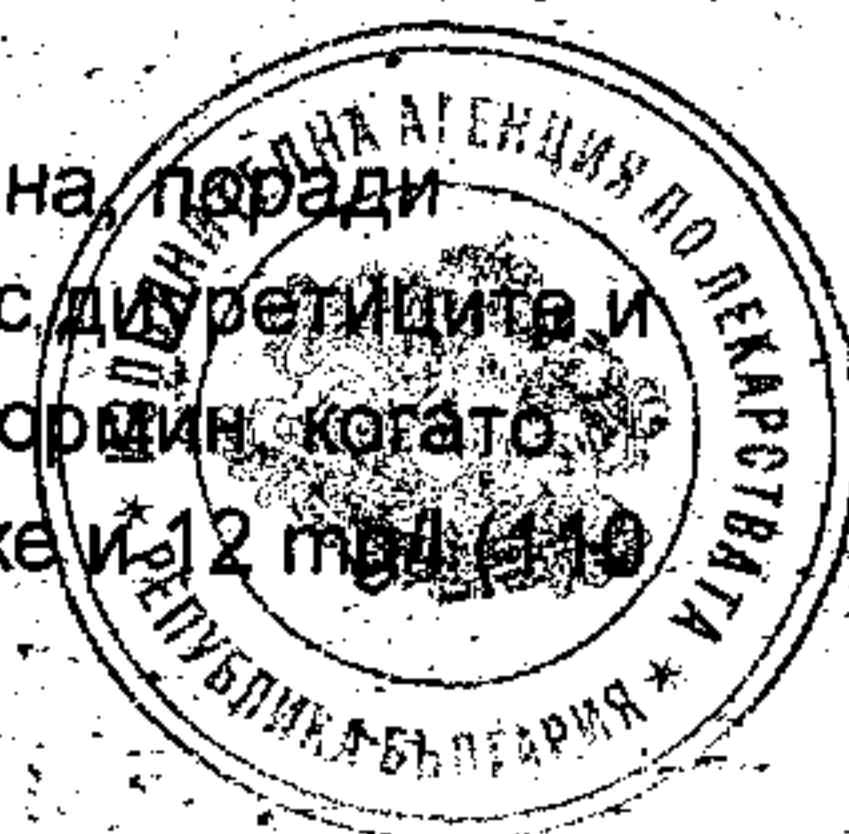
Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

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

Подобни рационални комбинации, полезни при някои пациенти, не отстраняват възможността от хипокалиемия или хиперкалиемия, особено при пациенти с диабет или бъбречна недостатъчност. Да се наблюдава плазмения калий, ЕКГ и при необходимост да се преразгледа лечението.

**Метформин:**

Увеличава се риска от лактацидоза, индуцирана от метформина, поради възможна функционална бъбречна недостатъчност свързана с диуретиките и по-специално бримковите диуретици. Да не се използва метформин, когато плазменият креатинин превишава 15 mg/l (135 µmol/l) при мъже и 12 mg/l (110 µmol/l) при жени



#### **Йодирани контрастни вещества:**

При наличието на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено, когато се използват големи дози от йодирани контрастни вещества. Необходима е рехидратация преди въвеждането на йодирани продукти.

#### **Имипрамин подобни антидепресанти, невролептици:**

Антихипертензивния ефект и рискът от ортостатична хипотензия се увеличава (адитивен ефект).

#### **Калциеви соли:**

Рискът от хиперкалцемия се увеличава поради намаленото елиминиране на калция с урината.

#### **Циклоспорин, tacrolimus:**

Риск от повишен плазмен креатинин без промени в циркулиращите нива на циклоспорин, дори без загуба на вода/натрий.

#### **Кортикостероиди, tetracosactide (системно приложение):**

Понижен антихипертензивен ефект (задържане на вода/натрий поради кортикостероидите).

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### Бременност

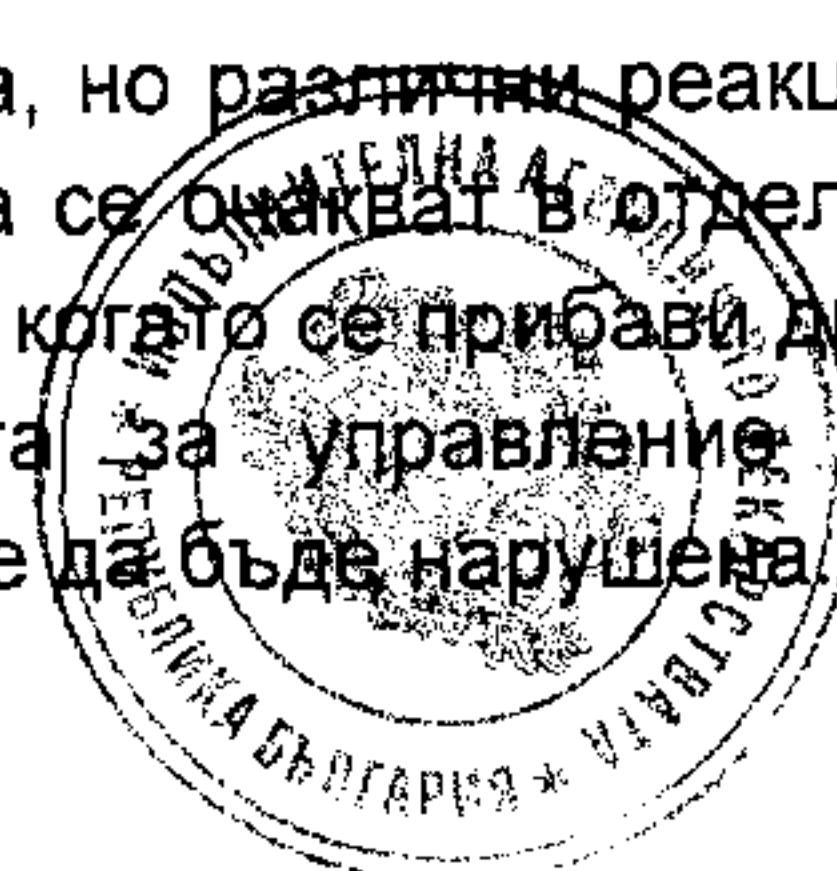
Като общо правило, въвеждането на диуретици трябва да се избягва при бременни жени и никога не трябва да се използват при лечение на физиологични отоци по време на бременността. Диуретиците могат да причинят фетоплацентарна исхемия с риск от необратимо увреждане на растежа на плода.

#### Кърмене

Кърменето не е препоръчително (Индапамид се екскретира чрез майчината кърма).

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

Индапамид има минимално влияние върху бдителността, но различни реакции свързани с понижението на кръвното налягане могат да се очакват в отделни случаи, по специално при започването на лечението или когато се прибави друг антихипертензивен продукт. В резултат способността за управление на превозните средства или да се оперира с машините може да бъде нарушена.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Голямата част от нежеланите лекарствени реакции, отнасящи се до клиничните или лабораторните параметри са зависими от дозата.

Тиазид-сродните диуретици, включително индапамид, могат да причинят следните нежелани реакции групирани по честота както следва:

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### Изследвания

По време на клинични изследвания хипокалиемия (нива на плазмен калий  $< 3.4$  mmol/l) са били наблюдавани при 10 % от пациентите и  $< 3.2$  mmol/l при 4 % при пациентите след 4 до 6 седмици на лечение. След 12 седмици на лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0.23 mmol/l.

Много редки: Хиперкалциемия.

С неизвестна честота:

- Загуба на калий съпроводено от хипокалиемия, особено сериозни при някои високорискови групи (вж. т. 4.4).
- Хипонатриемия съпроводена от хиповолемиа водеща до дехидратиране и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлорни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са слаби.
- Повишение на плазмената пикочна киселина и кръвната глюкоза по време на лечението: трябва да се прецени много внимателно доколко тези диуретици са подходящи при пациенти с подагра и диабет.

##### Сърдечно-съдови нарушения

Много редки: аритмия, хипотензия.

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

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

##### Нарушения на нервната система

Редки: вертиго, уморяемост, главоболие, парестезия.

##### Стомашно-чревни нарушения

Нечести: повръщане.

Редки: гадене, запек, сухота в устата.

Много редки: панкреатити.

##### Нарушения на бъбреците и на пикочните пътища:

Много редки: бъбречна недостатъчност.





### Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Реакции на свръхчувствителност, предимно дерматологични при лица с предразположение към алергични и астматични реакции:

- Чести: макулопапуларни обриви.
- Нечести: пурпура.
- Много редки: ангионевротичен оток и/или уртикария, токсична епидермална некролиза, Steven Johnson синдром.

С неизвестна честота: възможно влошаване на предварително съществуващ остър дисеминиран лупус еритематодес, възможни реакции на фоточувствителност (вж. т. 4.4).

### Хепато-билиарни нарушения

Много редки: абнормална чернодробна функция.

С неизвестна честота: възможна чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна инсуфициенция (вж. т. 4.3 и 4.4).

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

Не е наблюдавана токсичност при индапамид в дози до 40 mg, тоест 27 пъти повече от терапевтичната доза.

Симптомите на остро отравяне са под формата преди всичко на смущения във водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия). Клинично, има възможност от появата на гадене, повръщане, хипотензия, крампи, световъртеж, сънливост, обърканост, полиурия или олигурия, възможно достигащи до анурия (чрез хиповолемия).

### Лечение

Началните мерки включват бързото елиминиране на поетото вещество (вещества) чрез стомашна промивка и/или въвеждането на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитния баланс до нормален в специализирано здравно заведение.

## **5. Фармакологични свойства**

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Диуретици, Сулфонамиди, самостоятелно.

ATC code: C03BA11

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично подобен с тиазидните диуретици, които действат чрез ~~подтискане на~~ ~~реабсорбцията на натрия в проксималната част на дисталния тубул.~~ Той повишава уринарната 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. Клиничните ~~проучвания~~ от фаза II и III при монотерапия с Мивара SR 1,5 mg показват антихипертензивен

ефект, с продължителност 24 часа. Тези дози са показали слаб диуретичен ефект.

Антихипертензивната активност на индапамид е свързана с подобряване на комплайанса на артериите и намаляване на артериоларната и периферната резистентност.

Той намалява лявовентрикулната хипертрофия.

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

При краткосрочно, средносрочно и продължително лечение на пациенти с хипертензия е установено, че индапамид:

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Мивара SR 1,5 mg таблетки е под формата на таблетки с удължено освобождаване, съдържащи матрична система (носител), в която активната съставка е диспергирана и който подпомага забавеното освобождаване на индапамида.

### Резорбция

Фракцията от индапамида, която се освобождава се резорбира бързо и без остатък чрез гастроинтестиналния тракт.

Храненето слабо повишава бързината на резорбцията, но не влияе на количеството на резорбираното вещество.

Пиковото ниво в серума след еднократна доза се получава около 12 часа след приема, повторното въвеждане намалява вариабилността в серумните нива между двете дози.

Съществува индивидуална вариабилност.

### Разпределение

Свързването на индапамида с плазмените протеини е 79 %. Полуживотът в плазмата е 14 до 24 часа (средно 18 часа). Равновесната концентрация се достига след 7 дни. Повторното въвеждане не води до натрупване в организма.

### Метаболизъм

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



### Индивиди с висок риск

Фармакокинетичните параметри не са променени при пациенти с бъбречна недостатъчност

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Най-високите дози давани перорално при различни животински видове (40 до 8000 пъти терапевтичната доза) са показали засилване на салуретичните свойства на индапамида. Главните симптоми на отравяне в остри опити за токсичност с индапамид, въведен интравенозно или интраперитонеално са свързани с фармакологичното действие на индапамида, тоест брадикардия и периферна вазодилатация.

Индапамид не показва мутагенен и карциногенен потенциал.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### **Ядро на таблетката:**

Лактоза монохидрат

Прежелатинизирано царевично нишесте

Хипромелоза

Колоидален силициев диоксид

Магнезиев стеарат

#### **Филмова обвивка**

Хипромелоза

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E 171).

### **6.2 Физикохимични несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Няма специални изисквания.

### **6.5 Данни за опаковката**



Опаковки от: 10, 15, 30, 50, 60, 90, 100 таблетки с удължено освобождаване в блистери от ПВХ/алуминий.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

#### **7. Притежател на разрешението за употреба**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastraße 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Германия  
Tel.: +49(0)6101 603-0  
Fax: +49(0)6101 603-259

#### **8. Номер на разрешението за употреба**

20080049

#### **9. Дата на първо разрешаване/ подновяване на разрешението за употреба**

19.03.2008

#### **10. Дата на актуализиране на текста**

