

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Proindap 2,5 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena kapsula satur 2,5 mg indapamīda (*indapamidum*)

Palīgviela: laktozes monohidrāts

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietās želatīna kapsulas, kurām viena daļa ir balta, otra gaiši zila. Kapsulas iekšpusē ir balts pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Indapamīds ir indicēts arteriālās hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Parastā dienas deva ir 1 kapsula (2,5 mg). Kapsulas ir jānorij veselas, nesakošļājot un uzdzerot ūdeni. Proindap var kombinēt ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, bet ne diurētiskiem līdzekļiem. Gadījumos, kad netiek panākts apmierinošs terapijas rezultāts, labāk ir pievienot citu antihipertensīvo preparātu nevis paaugstināt Proindap devu.

### 4.3 Kontrindikācijas

- pacientiem ar paaugstinātu jutību pret sulfonamīdiem vai jebkuru no palīgvielām;
- smaga aknu mazspēja un aknu encefalopātija;
- grūtniecības un bērna zīdīšanas periods;
- smaga nieru mazspēja;
- hipokaliēmija.

### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var izraisīt aknu encefalopātiju. Šādos gadījumos terapija jāpārtrauc nekavējot.

#### Nātrijs līmenis plazmā

Nātrijs līmenis plazmā jānosaka jau pirms terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri jākontrolē. Jebkura terapija ar diurētiskiem līdzekļiem var izraisīt hiponatriēmiju, dažkārt ar ļoti smagām sekām. Sākumā nātrijs līmeņa pazemināšanās plazmā var būt asimptomātiska, tādēļ nepieciešama regulāra kontrole, galvenokārt gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar aknu cirozi.

#### Kālija līmenis plazmā

Ilgstoša tiazīdu un līdzīgu diurētisku līdzekļu lietošana var izraisīt kālija deficītu ar hipokaliēmiju. No

hipokaliēmijas veidošanās jāizvairās gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar nepietiekamu uzturu un pacientiem, kas vienlaicīgi saņem ļoti daudz citu medikamentu, kā arī pacientiem ar cirozi, tūskām un ascītu, koronāro asinsvadu slimību un sirds mazspēju, jo viņiem draud aritmiju veidošanās (hipokaliēmija paaugstina sirds glikozīdu izraisīto toksicitāti). Pacientiem ar pagarinātu QT intervālu – iedzimtu vai iatrogēnas izcelsmes, hipokaliēmija ir draudīga. Hipokaliēmija, kā arī bradikardija ir predispozīcija smagu aritmiju, galvenokārt dzīvībai bīstamās “*torsade de pointes*” attīstībai. Visos iepriekš pieminētajos gadījumos kālija līmenis plazmā jānosaka daudz biežāk. Pirmā kālija līmeņa noteikšana jāveic terapijas pirmajā nedēļā. Svarīgi ir veikt mērījumus, ja hipokaliēmija ir jau izveidojusies.

#### Kalcija līmenis plazmā

Tiazīdi un līdzīgi diurētiskie līdzekļi var samazināt kalcija ekskreciju ar urīnu, tādēļ iespējama mērena un pārejoša kalcija līmeņa paaugstināšanās plazmā. Iepriekš nediagnosticēts hiperparatireoīdisms var būt iemesls īstai hiperkalciēmijai. Šajos gadījumos nepieciešams pārtraukt terapiju līdz ir noteikta paratireoīdo dziedzeru funkcija.

#### Glikēmija

Pacientiem ar cukura diabētu un hipokaliēmiju nepieciešams regulāri kontrolēt glikozes līmeni asinīs.

#### Urīnskābes līmenis plazmā

Pacientiem ar paaugstinātu urīnskābes līmeni plazmā draud podagras lēkme un tādēļ nepieciešama devas korekcija atbilstoši esošajam urīnskābes līmenim plazmā.

Tiazīdi un līdzīgi diurētiskie līdzekļi ir efektīvi tikai pie normālas vai nedaudz samazinātas nieru funkcijas (kreatinīna līmenis plazmā ne vairāk kā 25 mg/l, t.i. 220 μmol/l pieaugušajiem).

Diurētiskie līdzekļi, izraisot ūdens un nātrija zudumu, rada hipovolēmiju, kas samazina glomerulāro filtrāciju. Šī iemesla dēļ iespējama urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās plazmā. Šī pārejošā funkcionālā nieru mazspēja ir nenozīmīga pacientiem ar normālu nieru funkciju, bet tā var pasliktināt jau esošu nieru mazspēju.

Indapamīds var dot pozitīvu dopinga testu.

Zāles satur laktozi. Ja Jūsu ārsts jebkad ir informējis par to, ka Jūs nepanesat dažus ogļhidrātu veidus, lūdzu pirms šī medikamenta lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Nevēlamas kombinācijas:

Preparātu lietojot kopā ar litiju var radīt litija toksisku koncentrāciju asinīs ar pārdozēšanas pazīmēm (samazināta litija ekskrecija ar urīnu, piem., bezsāls diētas gadījumā). Ja nepieciešama litija un diurētisku līdzekļu vienlaikus lietošana, jākontrolē litija līmenis plazmā un jāveic atbilstoša tā korekcija.

Pacientiem ar hipokaliēmiju un bradikardiju un jau esošu pagarinātu QT intervālu indapamīda un dažu medikamentu (astemizols, bepridils, eritromicīns, halofantrīns, sulptoprīds, terfenadīns, vinkamīns) vienlaicīga lietošana var izraisīt aritmiju “*torsade de pointes*”.

#### Kombinācijas, kas prasa uzmanību:

NSPL (sistēmiski) un salicilāti augstās devās var samazināt indapamīda antihipertensīvo efektu.

Dehidratētiem pacientiem var draudēt akūta nieru mazspēja (samazināta glomerulārā filtrācija). Šādiem pacientiem nepieciešama rehidratācija un, uzsākot terapiju, jākontrolē nieru funkcijas.

Amfotericīns B (i.v.), glikokortikoīdi un mineralokortikoīdi (sistēmiski), tetrakosaktīds un caureju veicinošie līdzekļi var izraisīt hipokaliēmiju (sinerģisks efekts). Kālija līmenis plazmā ir jākontrolē un atbilstoši stāvoklim jākorģē (galvenokārt vienlaicīgi lietojot sirds glikozīdus).

Baklofēns pastiprina indapamīda antihipertensīvo iedarbību. Pacientam jābūt labi hidratētam un, uzsākot terapiju, jākontrolē nieru funkcijas.

Pacienti, kuri saņem digoksīnu, hipokaliēmija paaugstina digoksīna toksisko iedarbību. Šādiem pacientiem jāveic kālija līmeņa kontrole plazmā un EKG kontrole un, ja nepieciešams, jākorģē terapija.

Ja, uzsākot AKE inhibitoru terapiju, vienlaicīgi ir arī nātrijs deficīts, pastāv pēkšņas hipotensijas un akūtas nieru mazspējas risks (galvenokārt pacientiem ar nieru artērijas stenozi).

Hroniskas sirds mazspējas gadījumā, kad indapamīds tiek lietots kopā ar AKE inhibitoriem, ļoti mazas AKE inhibitoru devas var nozīmēt vienlaicīgi ar mazām diurētisko līdzekļu devām.

Lietojot kopā ar Ia klases antiaritmiskiem līdzekļiem (hinidīns, dizopiramīds) un III klases antiaritmiskiem līdzekļiem (amiodarons, bretilijs, sotalols), tas var izraisīt aritmiju "torsade de pointes" (kā predisponējoši faktori ir hipokaliēmija, bradikardija, un jau esošs QT intervāla pagarinājums).

Lietojot kopā ar metformīnu, var rasties laktācidoze, ko izraisa diurētisko līdzekļu inducēta (galvenokārt cilpas diurētiķi) funkcionāla nieru mazspēja.

Metformīnu nerekomendē nozīmēt, ja kreatinīna līmenis plazmā pārsniedz 15 mg/l (135 μmol/l) vīriešiem un 12 mg/l (110 μmol/l) sievietēm.

Lietojot kopā ar lielām devām jodu saturošām kontrastvielām un vienlaicīgas dehidratācijas, pastāv augsts akūtas nieru mazspējas risks.

Imipramīns (tricikliskais antidepresants) un neiroleptiskie līdzekļi paaugstina gan antihipertensīvo efektu, gan ortostātiskās hipotensijas attīstības risku (sinerģisks efekts).

Ir jāapsver kalcija preparātu nozīmēšana, jo pastāv hiperkalciēmijas risks, ko izraisa samazinātā kalcija ekskrecija caur nierēm.

Ciklosporīni rada paaugstināta plazmas kreatinīna līmeņa risku bez ciklosporīna līmeņa izmaiņām plazmā (pat ja nepastāv ūdens un nātrijs deficīts).

Kortikosteroīdi var samazināt antihipertensīvo efektu ūdens vai sāļu aiztures dēļ.

#### **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

Diurētiskos līdzekļus nedrīkst nozīmēt grūtniecības periodā, kā arī lietot fizioloģiskās tūskas ārstēšanai grūtniecības laikā. Tas var izraisīt fetoplacentāro išēmiju un apdraudēt augļa augšanu.

Indapamīds ekskrējas mātes pienā, tādēļ bērna zīdīšanas laikā terapija ir jāpārtrauc.

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Proindap parasti neietekmē uzmanības reakcijas. Individuālos gadījumos, galvenokārt uzsākot terapiju vai lietojot kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, kad pazeminās asinsspiediens, zāles var radīt

negatīvu ietekmi uz uzmanību un spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

Vairums nevēlamo blakusparādību (ietekme uz klīniskajiem un laboratoriskajiem rādītājiem) ir atkarīgas no nozīmētās devas lieluma. Slikta dūša, aizcietējums, sausa mute, reibonis, nogurums, parestēzijas un galvassāpes ir reti un parasti samazinās reducējot devu.

Ļoti reti novērots pankreatīts.

Paaugstinātas jutības reakcijas (galvenokārt dermatoloģiskas) var rasties pacientiem ar alergisku predispozīciju vai astmu.

Pacientiem ar sarkano vilkēdi iespējama stāvokļa pasliktināšanās, makulopapulāri izsitumi un purpura.

Pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem var veicināt encefalopātiju (skatīt. apakšpunktu 4.3. un 4.4.).

Indapamīds var ietekmēt laboratoriskos rādītājus (kālija deficīts līdz hipokaliēmijai īpaši novājinātiem pacientiem – skatīt. apakšpunktu 4.4., hiponatriēmija ar hipovolēmiju līdz dehidratācijai un ortostātiskai hipotensijai).

Klīniskajos pētījumos tika vērota hipokaliēmija pēc 4-6 nedēļu terapeitiskās devas lietošanas (kālija līmenis plazmā mazāks par 3,4 mmol/l bija 25% pacientu un mazāks par 3,2 mmol/l bija 10% pacientu).

12 nedēļas pēc pēdējās lietošanas vidējais kālija līmeņa pazeminājums bija 0,41 mmol/l.

Vienlaicīgs hlora jonu deficīts var būt cēlonis sekundārai metaboliskai alkolozei, bet tās sastopamība un izteiktības pakāpe ir zema.

Pacientiem ar podagru vai cukura diabētu šī diurētiskā līdzekļa nozīmēšana jāapsver ļoti rūpīgi, jo potenciāli var paaugstināties urīnskābes un glikozes līmenis plazmā.

Hematoloģiski traucējumi ir reti (trombocitopēnija, leikopēnija, agranulocitoze, aplastiska anēmija, hemolītiska anēmija).

Ļoti reti ir hiperkalciēmija.

#### **4.9 Pārdozēšana**

Indapamīdam devā līdz 40 mg nav toksiska iedarbība (t.i. 16 reizes vairāk kā terapeitiskā deva). Akūtās intoksikācijas simptomi izriet no hipovolēmijas (hiponatriēmija, hipokaliēmija). Klīniski novērota slikta dūša, vemšana, hipotensija, krampji, izteikts reibonis, miegainība, apjukums, poliūrija vai oligūrija, iespējama anūrija (hipovolēmijas rezultātā).

Pirmās palīdzības pasākumi uzņemtas vielas izvadīšanai ir kuņģa skalošana un aktīvētās ogles nozīmēšana ar sekojošu ūdens un elektrolītu balansa atjaunošanu specializētā medicīnas centrā.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: ANTIHIPERTENSĪVS, DIURĒTISKS LĪDZEKLIS  
ATĶ kods: C03BA11

Indapamīds ir sulfonamīdu derivāts ar indola gredzenu, farmakoloģiski līdzīgs tiazīdu diurētiskiem līdzekļiem. Tas darbojas inhibējot nātrija reabsorbciju kortikālajā dilūcijas segmentā, tādējādi paaugstinot nātrija un hlorīdu ekskreciju ar urīnu un mazākā mērā arī kālija un magnija ekskreciju, kā rezultātā palielinās urīna produkcija un rodas antihipertensīvais efekts.

Antihipertensīvais efekts saglabājas arī anefriskiem pacientiem ar hipertensiju.

Antihipertensīvā efekta vaskulārais mehānisms ietver (līdzīgi citiem diurētiskiem līdzekļiem): gludās muskulatūras šķiedru kontraktilitātes samazināšanos asinsvadu sienīņās saistībā ar starpmembrānu jonu apmaiņas izmaiņām (galvenokārt kalcija) un prostoglandīnu PGE<sub>2</sub> un prostaciklīna PGI<sub>2</sub> sintēzes veicināšanu.

Indapamīds samazina kreisā ventrikula hipertrofiju.

Kad tiek sasniegta noteikta deva, tiazīdu un līdzīgu diurētisku līdzekļu terapeitiskai efekts nepaaugstinās, bet pasliktinās blakusefekti. Ja netiek sasniegta pietiekama terapeitiskā iedarbība, nav lietderīgi paaugstināt devu.

Indapamīds neietekmē ne lipīdu metabolismu (triglicerīdu, ZBL holesterīnu, ABL holesterīnu), ne arī ogļhidrātu metabolismu (arī diabēta pacientiem ar hipertensiju).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Absorbcija

Indapamīdam ir augsta bioloģiskā pieejamība (93%). Laiks līdz tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā ( $T_{max}$ ) ir apmēram 1-2 stundas pēc 2,5 mg nozīmēšanas.

### Izkliede

Vairāk nekā 75% indapamīda saistās ar plazmas proteīniem. Plazmas pusperiods ir 14-24 stundas (vidēji 18 stundas). Indapamīda atkārtota nozīmēšana paaugstina plazmatiskās līdzsvara koncentrācijas līmeni salīdzinot ar vienas devas nozīmēšanu. Līdzsvara koncentrācija paliek stabila un akumulācija nenotiek.

### Metabolisms

60-80% nozīmētās devas eliminējas caur nierēm. Indapamīds eliminējas galvenokārt kā metabolīts, 5% ekskretējas neizmainītā veidā.

Nieru mazspējas gadījumā farmakokinētika nemainās.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošību

Eksperimentos pēc indapamīda nozīmēšanas nav atrasta toksikoloģiski nelabvēlīga ietekme. Akūta toksicitātes simptomi parādās, ja tiek nozīmētas mega devas. Letālā deva ir apmēram 300-1000 mg/kg, subakūtā toksicitāte pēc trīs mēnešu perorālas preparāta nozīmēšanas žurkām sākās pie devas virs 1000 mg. Hroniskā toksicitāte pēc 30 mg nozīmēšanas radās hipokaliēmijas rezultātā.

Nav atklāts mutagēns, kancerogēns efekts vai toksiska ietekme uz reproduktīvo sistēmu.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

## **6.1 Palīgvielu saraksts**

Mikrokristāliskā celuloze  
Laktozes monohidrāts  
Kukurūzas ciete  
Magnija stearāts  
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds  
Indigokarmīns  
Titāna dioksīds  
Želatīns

## **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3 Uzglabāšanas laiks**

5 gadi

## **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

PVH/Al blisteri, lietošanas instrukcija, kartona kārbiņa.  
Iepakojuma lielums: 30 kapsulas

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai <un norādījumi par sagatavošanu lietošanai>**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

PRO.MED.CS Praha a.s.  
Telčska 1,  
140 00, Praha 4  
Čehijas Republika

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

03-0079

## **9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2003 03 17

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

{MM/GGGG}