

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Код на продукта	20110359
Код на производителя	BG/MK/176-50977
Дата на издаване	01-07-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Индолен SR 1,5 mg таблетки с удължено освобождаване
Indolen SR 1,5 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1,5 mg индапамид (*indapamide*).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 144,22 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с удължено освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Една таблетка на 24 часа, за предпочитане сутрин, да се приема цяла, без да се сдъвква. При по-големи дози антихипертензивният ефект на индапамида не се усилва, но се увеличава екскрецията на солта (повишава се салуретичният ефект).

Пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3 и 4.4)

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min), лечението с индапамид е противопоказано.

Тиазидните диуретици и техните аналози са напълно ефективни само когато бъбречните функции са нормални или минимално увредени.

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4.)

При пациенти в старческа възраст, нивото на плазмен креатинин трябва да бъде регулирано в съответствие с годините, теглото и пола. Пациенти в старческа възраст могат да бъдат лекувани с индапамид само, ако бъбречните функции са нормални или минимално увредени.

Пациенти с чернодробни проблеми (вж. точка 4.3 и 4.4)

При тежко увредена чернодробна функция, лечението е противопоказано.

Педиатрична популация

Индапамид не се препоръчва при деца и юноши, поради липсата на достатъчни данни за ефикасността и безопасността.



Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетката трябва да се приема цяла, без да се сдъвква и с достатъчно количество течност (например чаша вода).

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към индапамид, други сулфонамиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- тежка бъбречна недостатъчност;
- чернодробна енцефалопатия или тежко увредена чернодробна функция;
- хипокалиемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

При увредена чернодробна функция, тиазидните диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия, особено в случай на електролитен дисбаланс. В такива случаи, приемането на диуретика трябва да бъде незабавно прекратено.

Фоточувствителност

Докладвани са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазиди и тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). При появата на реакции на фоточувствителност по време на лечението, е препоръчително то да бъде преустановено. Ако е необходимо подновяване на приема на индапамид, се препоръчва откритите части от кожата да се предпазват от слънчева светлина или от изкуствена UVA светлина.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижение на зрителна острота или очна болка и обикновено се проявяват в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение включва прекратяване приема на лекарството възможно най-скоро. Може да се наложи и да се обмисли навременно лечение или хирургична интервенция, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюकोзо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Специални предпазни мерки при употреба

- Водно-електролитен баланс
- Плазмен натрий

Нивото на плазмен натрий трябва да бъде измерено преди започване на лечението, както и на равни интервали след това. Всяко диуретично лечение би могло да доведе до хипонатриемия, понякога с много сериозни последствия. Хипонатриемия с хиповолемиа може да доведе до дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлорни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: степента и честотата на тези състояния са незначителни. Понижението на плазмен натрий първоначално може да е асимптоматично, затова следенето на нивото му е особено важно и трябва да бъде по-често при възрастни пациенти и пациенти, страдащи от цирози (вж. точка 4.8 и 4.9).



- **Плазмен калий**

Загубата на калий с хипокалиемия е главният риск при тиазидните диуретици и техните аналози. Рискът от настъпване на хипокалиемия (<3,4 mmol/l) трябва да бъде избегнат при някои високорискови групи пациенти, например хора в старческа възраст, недохранени и/или приемащи много лекарства, пациентите с цироза, които имат едем или асцит, пациенти с коронарна болест и сърдечна недостатъчност. В тези случаи хипокалиемията води до увеличаване на сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от аритмии.

Съществува риск и за хора с удължен QT-интервал, независимо дали той е вроден или ятрогенен. Ето защо, хипокалиемията, както и брадикардията, са предразполагащи фактори за появата на тежки аритмии, в частност потенциално фаталните *torsades de pointes*.

По-често измерване на нивото на плазмен калий е наложително при всеки един от гореописаните случаи. Първото такова измерване трябва да бъде направено една седмица след започване на лечението. Установяването на хипокалиемия изисква корекции.

- **Плазмен калций**

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да намалят отделянето на калций с урината и да причинят леко и преходно повишаване на нивото на плазмен калций. Откритата хиперкалциемия може да се дължи на предхождащ недиагностициран хиперпаратироидизъм. Лечението трябва да бъде преустановено преди изследването на паратироидната функция.

- **Глюкоза в кръвта**

Следенето на нивото на глюкозата в кръвта е необходимо при пациенти, страдащи от диабет, особено при наличието на хипокалиемия.

- **Пикочна киселина**

При хиперурикемични пациенти, предразположението към пристъпи на подагра може да се увеличи.

- **Бъбречна функция и диуретици**

Тиазидните диуретици и техните аналози са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или минимално нарушена (плазмен креатинин под 25 mg/l, т.е. 220 μmol/l при възрастни). При пациентите в старческа възраст, нивото на плазмен креатинин трябва да бъде регулирано в съответствие с годините, телото и пола им.

Вторичната хиповолемия в резултат от загубата на вода и натрий, причинени от диуретика в началото на лечението, намалява гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на кръвната урея и плазмения креатинин. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност е без последствия при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

- **Спортисти**

На спортистите следва да се обърне внимание, че лекарството съдържа активна съставка, която може да даде позитивна реакция при тест за допинг.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Непрепоръчителни комбинации

Литий

Повишено ниво на плазмен литий с признаци на предозиране, както при безсолна диета (намалено отделяне на литий с урината). В случай, че употребата на диуретици е наложителна, е необходимо внимателно следене на нивото на литий и съответна промяна на дозата.

Комбинации, които изискват предпазни мерки при употреба

Лекарства, причиняващи torsades de pointes

- клас Ia антиаритмични лекарства (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- клас III антиаритмични лекарства (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)



- някои антипсихотици: фенотиазини (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол)
- други: бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халопантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин IV.

Повишен риск от вентрикуларни аритмии, особено *torsades de pointes* (хипокалиемията е рисков фактор). Да се следи за хипокалиемия и при необходимост да се регулира преди започване на лечение с тази комбинация. Може да са необходими клинични изследвания, електрокардиограми и определяне на плазмените електролити.

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

Нестероидни противовъзпалителни средства (системно приложение), включително селективни COX-2 инхибитори, високи дози салицилова киселина (≥ 3 g дневно)

Възможно намаляване на антихипертензивния ефект на индапамида. Риск от тежка бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация). Да се хидратира пациента и да се наблюдава бъбречната функция в началото на лечението.

Ихибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-ихибитори)

Риск от внезапна хипотония и/или тежка бъбречна недостатъчност при започване на лечението с АСЕ-инхибитори, при наличието на съществуваща загуба на натрий (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия).

При хипертония, когато предишно лечение с диуретици може да е причинило загуба на натрий, е необходимо:

- да се преустанови приемането на диуретика 3 дни преди започване на лечението с АСЕ-инхибитора и ако е необходимо, да се започне отново приемането на хипокалиемичен диуретик или
- да се започне с ниски начални дози АСЕ-инхибитор, които постепенно се увеличават.

При конгестивна сърдечна недостатъчност, лечението трябва да се започне с много ниска доза АСЕ-инхибитор, по възможност след съответно намаляване на дозата на съпътстващия хипокалиемичен диуретик.

Във всички случаи трябва да се следи бъбречната функция (нивото на плазмен креатинин) през първите няколко седмици от употребата на АСЕ-инхибитор.

Други съединения, предизвикващи хипокалиемия: амфотерицин В (IV), глюко- и минералкортикоиди (системни), тетракозактид, стимулиращи лаксативи:

Увеличен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Да се следи нивото на плазмен калий и да се коригира, ако е необходимо. Трябва да се има предвид при съпътстващо лечение с дигиталис. Да се употребяват нестимулиращи лаксативи.

Баклофен

Повишава антихипертензивния ефект. Да се хидратира пациентът и да се следи бъбречната функция при започване на лечението.

Дигиталисови препарати

Хипокалиемията предразполага към токсичните ефекти на дигиталиса. Да се следи нивото на плазмен калий и електрокардиограмите и при необходимост да се промени лечението.

Алопуринол

Едновременното лечение с индапамид може да увеличи случаите на реакции насвърхчувствителност към алопуринол.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание



Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Въпреки че такива комбинации биха могли да са от полза при някои пациенти, има риск от хипокалиемия или хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет. Нивото на плазмен калий и електрокардиограмите трябва да се следят и ако е необходимо, лечението да се преразгледа.

Метформин

Увеличен риск от лактацидоза, причинена от метформина, поради потенциална функционална бъбречна недостатъчност, свързана с приемането на диуретици, особено бримкови диуретици. Да не се използва метформин, когато нивото на плазмен креатинин надвишава 15 mg/l (135 $\mu\text{mol/l}$) при мъже и 12 mg/l (110 $\mu\text{mol/l}$) при жени.

Йод-контрастни вещества

В случай на дехидратация, причинена от диуретици, съществува увеличен риск от тежка бъбречна недостатъчност, особено при прием на високи дози йод-контрастни вещества. Необходима е рехидратация преди приемане на йодирани вещества.

Импирамин-подобни антидепресанти (трициклични), невролептици

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

Калций (калциеви соли)

Рискът от хиперкалциемия се увеличава поради намалено отделяне на калций в урината.

Циклоспорин, такролимус

Риск от повишен плазмен креатинин без промени в нивото на циркулиращ циклоспорин, дори когато няма спад във водните/натриевите нива.

Кортикостероиди, тетракозактид (системен прием)

Понижаване на антихипертензивния ефект (задържане на вода/натрий поради употребата на кортикостероиди).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни (за изхода, при по-малко от 300 случая на бременност) за употребата на индапамид при бременни жени. Продължителната експозиция на тиазиди през третия триместър от бременността може да намали обема на плазмата в майчиния организъм, както и утероплацентарното кръвообращение, което може да причини и фетоплацентарна исхемия и забавяне в растежа.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на индапамид по време на бременност.

Кърмене

Има недостатъчна информация за екскрецията на индапамид/метаболитите в кърмата. Индапамид е тясно свързан с тиазидните диуретици, които по време на кърменето се асоциират с намаляване или дори с преустановяване на кърменето. Могат да се появят свръхчувствителност към сулфонамид производните и хипокалиемия.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индапамид не трябва да се използва по време на кърмене.



Фертилитет

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3). Не се очакват ефекти върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Индапамид не променя бдителността, но в отделни случаи, по-специално при започване на лечението или когато се прибави друг антихипертензивен лекарствен продукт, може да се очакват реакции, свързани с намаляване на кръвното налягане. В резултат на това, способността за управление на превозни средства или за опериране с машини може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица, предразположени към алергични и астматични реакции и макулопапуларни обриви.

По време на клиничните проучвания, хипокалиемия (плазмен калий $<3,4$ mmol/l) е наблюдавана при 10% от пациентите и $<3,2$ mmol/l при 4% от пациентите след 4- до 6-седмично лечение. След 12-седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,23 mmol/l. Повечето нежелани лекарствени реакции, свързани с клиничните или лабораторни параметри, са дозозависими.

Тиазидните диуретици и техните аналози, включително индапамид, могат да предизвикат следните нежелани лекарствени реакции, определяни според честотата на тяхната поява като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$); много редки ($<1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: хиперкалциемия

С неизвестна честота: загуба на калий с хипокалиемия, особено сериозна при някои високорискови пациенти (вж. точка 4.4); хипонатриемия

Нарушения на нервната система

Редки: световъртеж, умора, главоболие, парестезия

С неизвестна честота: синкоп

Нарушения на очите

С неизвестна честота: късогледство, замъглено виждане, нарушение на зрението, хороидален излив

Сърдечни нарушения

Много редки: аритмия

С неизвестна честота: Torsade de pointes (потенциално фатални) (вж. точки 4.4 и 4.5)

Съдови нарушения

Много редки: хипотония

Стомашно-чревни нарушения



Нечести: повръщане

Редки: гадене, запек, сухота в устата

Много редки: панкреатит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: бъбречна недостатъчност

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: нарушения на чернодробната функция

С неизвестна честота: възможна чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3 и 4.4); хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: макулопапуларни обриви; реакции на свръхчувствителност, предимно дерматологични, при пациенти, предразположени към алергични и астматични реакции

Нечести: пурпура

Много редки: ангиоедем, уртикария, токсична епидермична некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън

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

Изследвания

С неизвестна честота: ЕКГ удължен QT интервал (вж. точка 4.4 и 4.5); повишени нива на кръвна захар; повишени нива на пикочна киселина в кръвта; повишени нива на чернодробните ензими

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Установено е, че индапамид в дози до 40 mg, тоест 27 пъти повече от терапевтичната доза, не е токсичен. Основният признак на остро отравяне е под формата на смущения във водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия). Клинично е възможна поява на гадене, повръщане, хипотензия, крампи, световъртеж, замаяност, сънливост, обърканост, полиурия или олигурия, понякога до степен на анурия (поради хиповолемия).

Лечение

Първоначалните мерки включват бързото елиминиране на приетото вещество(а) чрез стомашни промивки и/или приемането на активен въглен, последвано от възстановяване на водно-електролитния баланс до нормални стойности в специализирано заведение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Диуретици, сулфонамиди, самостоятелно
АТС код: S03BA11

Механизъм на действие



Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично свързан с тиазидните диуретици, който действа чрез потискане на реабсорбцията на натрий в проксималната част на дисталния тубул. Той увеличава отделянето на натрий и хлориди с урината и в по-малка степен на калий и магнезий, като по този начин увеличава количеството отделена урина и осъществява антихипертензивно действие.

Проучвания във фази II и III показват антихипертензивен ефект с продължителност 24 часа при монотерапия. Той се е проявил при дози, имащи слаб диуретичен ефект.

Антихипертензивното действие на индапамид е свързано с подобрение на артериалния комплайънс и намаляване на артериоларната и периферната резистентност.

Индапамид намалява хипертрофията на лявата камера.

Терапевтичният ефект на тиазидните диуретици и техните аналози се запазва постоянен след определена доза, докато страничните ефекти продължават да нарастват. Ето защо, дозата не бива да бъде увеличавана, ако лечението няма ефект.

Доказано е също, че продължителното, средно-срочното и краткосрочното приложение на индапамид при пациенти с хипертония:

- не повлиява липидния метаболизъм: триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол;
- не повлиява въглехидратния метаболизъм, дори при пациенти с диабет и хипертония.

5.2 Фармакокинетични свойства

Индолен SR се предлага в дози за удължено освобождаване, базирано на матрична система, при която активното вещество се намира в носител, позволяващ постепенното освобождаване на индапамида.

Абсорбция

Количеството освободен индапамид се абсорбира бързо и напълно през стомашно-чревния тракт. Консумацията на храна леко увеличава скоростта на абсорбция, но не влияе върху количеството на абсорбираното вещество. Пиковото ниво в серума след еднократна доза се наблюдава около 12 часа след приемане, повторното приемане намалява разликите в нивата на серумната концентрация между двете дози. Съществуват индивидуални разлики.

Разпределение

Свързването на индапамид с плазмените протеини е 79%. Полуживотът в плазмата е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). Равновесната концентрация се постига след около 7 дни. Повторното приемане не води до натрупване в организма.

Елиминиране

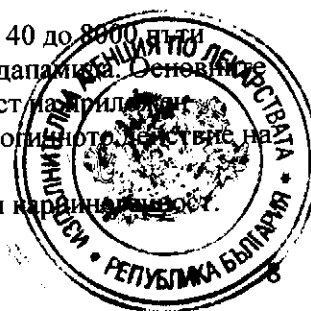
Елиминирането става главно с урината (70% от дозата) и фекалиите (22%) под формата на неактивни метаболити.

Високорискови пациенти

Фармакокинетичните параметри остават непроменени при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Най-високите дози, приети перорално от различни животински видове (от 40 до 8000 пъти терапевтичната доза), показват засилване на диуретичните свойства на индапамид. Основните симптоми на отравяне, наблюдавани при проучвания на острата токсичност на индапамид, са свързани с фармакологичното действие на веществото, тоест брадикардия и периферна вазодилатация. Индапамид е показал отрицателни резултати при тестове за мутагенност и карциногенност.



Проучвания за репродуктивна токсичност не са показали ембриотоксичност и тератогенност. Фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е бил нарушен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

лактоза монохидрат
царевично нишесте, прежелатинизирано
хипромелоза
силициев диоксид, колоиден, безводен
магнезиев стеарат

Обвивка:

хипромелоза
макрогол 6000
титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Al блистери
Опаковка от 30 таблетки (3 блистера по 10 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД
ул. Атанас Дуков №29, ет. 3,
1407 София, България
тел.: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20110354



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

Дата на първо разрешаване: 03 юни 2011 г.

Дата на последно подновяване: 09 март 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2020

