

Yu

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIURESIN SR 1,5 mg tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1,5 mg indapamidu (*Indapamidum*).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 126,45 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze pierwotne, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

Zalecana początkowa jednorazowa dawka dobową indapamidu wynosi 1,5 mg, co odpowiada 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg.

Podawanie większych dawek niż zalecane zwiększa wydalanie sodu w moczu, nie nasilając działania przeciwnadciśnieniowego.

Lek zwykle przyjmuje się rano, niezależnie od posiłków.

Dzieci:

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu DIURESIN SR u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Świeży udar niedokrwienny mózgu, nadwrażliwość na indapamid, sulfonamidy lub inny składnik preparatu, ciężka niewydolność nerek (przesączanie kłębuszkowe (GFR) <10 ml/min), ciężka niewydolność wątroby przebiegająca z zaburzeniami równowagi wodno-elektrolitowej (stany przedśpiączkowe i śpiączka wątrobowa), hipokaliemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego stosowania preparatów digoksyny, litu, astemizolu, terfenadyny, erytromycyny (podawanej dożylnie) u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia) oraz u pacjentów z cukrzycą, z uwagi na zwiększone ryzyko zmniejszenia tolerancji glukozy. U pacjentów z dną (także w wywiadzie) lub hiperurykemią stosowanie indapamidu może powodować nadmierne zwiększenie stężenia kwasu moczowego w osoczu.

U pacjentów z nadczynnością przytarczyc lek należy odstawić, gdy wystąpi hiperkalcemia.

W przypadku zaburzenia czynności wątroby leki moczopędne z grupy tiazydów (m.in. indapamid) mogą przyspieszać rozwój encefalopatii wątrobowej. W przypadku wystąpienia objawów encefalopatii wątrobowej produkt leczniczy należy natychmiast odstawić.

Indapamid należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe od 10 do 50 ml/min), gdyż zmniejszenie objętości osocza w trakcie leczenia może być przyczyną wystąpienia lub nasilenia niewydolności nerek.

W przypadku nasilenia niewydolności nerek w trakcie leczenia produkt leczniczy **DIURESIN SR** należy odstawić.

Indapamid może powodować zmniejszenie stężenia potasu i sodu w osoczu. Stężenie potasu w osoczu należy oznaczyć w pierwszym tygodniu stosowania produktu leczniczego, a następnie kontrolować okresowo, zwłaszcza u pacjentów leczonych jednocześnie glikozydami naparstnicy lub steroidami o działaniu ogólnoustrojowym oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby.

U tych pacjentów zalecane jest wzbogacenie diety w produkty o wysokiej zawartości potasu lub stosowanie preparatów zawierających potas (także w przypadku, gdy stężenie potasu jest prawidłowe).

W przypadku stosowania indapamidu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi należy na początku ich stosowania podawać mniejsze dawki początkowe tych leków. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania indapamidu i leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE).

Szczególnie w pierwszym tygodniu jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i indapamidu zalecana jest kontrola czynności nerek (oznaczenie stężenia kreatyniny).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE), ponieważ indapamid może nasilać objawy lub powodować nawrót choroby.

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci. Nie należy stosować leku w tej grupie wiekowej.

W trakcie stosowania leku zalecana jest okresowa kontrola ciśnienia tętniczego.

Lek zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u osób z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Sole litu: leki moczopędne mogą zwiększać stężenie litu w osoczu i nasilać ryzyko wystąpienia objawów toksycznych (osłabienie, drgawki, zwiększone pragnienie, zaburzenia orientacji). Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane. W razie konieczności jednoczesnego stosowania należy kontrolować stężenie litu w osoczu i zmniejszyć jego dawkę.

Leki powodujące wydłużenie odcinka QT (astemizol, bepridil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantrin, pentamidyna, sultoprid, terfenadyna, winkamina) – indapamid zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Sole wapnia: tiazydy i leki tiazydopodobne spowalniają wydalanie wapnia w moczu i mogą powodować hiperkalcemię. Jednoczesne podawanie dużych dawek soli wapnia (7,5-10 g węglanu wapnia na dobę) może powodować wystąpienie objawów zespołu mleczno-alkalicznego (hiperkalcemia, alkaloza metaboliczna, zaburzenie czynności nerek).

Glikozydy naparstnicy: występuje zwiększone ryzyko zatrucia glikozydami naparstnicy, (m.in. nudności, wymioty, arytmia), szczególnie w przypadku występowania zmniejszonego stężenia potasu w surowicy (patrz także pkt. 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu.

Amfoterycyna B podawana dożylnie, kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo: mogą nasilać ryzyko wystąpienia hipokaliemii.

Baklofen: może nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie indapamidu.

Leki moczopędne oszczędzające potas stosowane jednocześnie z indapamidem nie wykluczają ryzyka wystąpienia hipokaliemii, a u pacjentów z niewydolnością nerek lub cukrzycą nasilają ryzyko hiperkaliemii.

Leki przeciwartmyczne (chinidyna, disopyramid, amiodaron, bretylium, sotalol) zwiększają ryzyko wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes* u pacjentów z hipokaliemią.

Środki kontrastowe zawierające jod: odwodnienie, które może wystąpić w czasie stosowania leków moczopędnych zwiększa ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza gdy zastosowano duże dawki środka kontrastowego.

Inhibitory konwertazy angiotensyny: u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi podanie inhibitora konwertazy angiotensyny zwiększa ryzyko wystąpienia niedociśnienia i (lub) ciężkiej niewydolności nerek.

Metformina podawana z indapamidem zwiększa ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek. Nie zaleca się stosowania metforminy u pacjentów, u których stężenie kreatyniny w osoczu jest większe niż 15 mg/l (mężczyźni) lub 12 mg/l (kobiety).

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne: nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego indapamidu i zwiększenie ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej.

Cyklosporyna: możliwość zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu. Indapamid nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

4.6. Ciąża lub laktacja

Nie wykonano odpowiednio licznych i kontrolowanych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania preparatu w okresie ciąży. Produkt leczniczy można podawać kobietom w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Produkt leczniczy jest wydzielany do mleka kobiecego. Kobiety przyjmujące DIURESIN SR nie powinny karmić piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Podczas stosowania produktu leczniczego mogą wystąpić objawy związane z nadmiernym obniżeniem ciśnienia tętniczego, zwłaszcza na początku leczenia lub w trakcie leczenia skojarzonego, które mogą zaburzać sprawność psychofizyczną i zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej – hiponatremia (u ok. 3% pacjentów), hipokaliemia (stężenie potasu poniżej 3,4 mmol/l); obserwuje się u 3 do 7% pacjentów leczonych indapamidem w dawce 2,5-5 mg. W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo indapamidu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (SR) w porównaniu do tabletki konwencjonalnej (IR), hipokaliemię obserwowano u 29%

stosujących indapamid 2,5 mg IR oraz u 11, 18 i 14% pacjentów stosujących indapamid SR, odpowiednio, w dawkach 1,5; 2,0 i 2,5 mg. W większości przypadków hipokaliemia objawia się w postaci zaburzeń w zapisie EKG (wydłużenie odcinka Q-T, arytmia), nadmiernego osłabienia i kurczu mięśni.

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, zaparcia, biegunki, bóle brzucha, utrata apetytu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (u mniej niż 5% pacjentów): rumień, pokrzywka, świąd, zapalenie naczyń.

Zaburzenia serca: uczucie kołatania serca, hipotonia ortostatyczna, przedwczesne skurcze komorowe.

Zaburzenia układu nerwowego: bóle i zawroty głowy, zaburzenia nastroju, parestezje.

Zaburzenia hematologiczne (rzadko): trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu indapamidu występują następujące objawy spowodowane nasileniem działania moczopędnego: nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego, zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, hipokaliemia, hiperurykemia, która może być przyczyną wystąpienia ostrego ataku dny.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zwykle nie występuje jej nasilenie, jednak w przypadku przedawkowania indapamidu zalecana jest kontrola czynności nerek.

U pacjentów z niewydolnością wątroby przedawkowanie leku zwiększa ryzyko wystąpienia śpiączki wątrobowej spowodowanej zaburzeniami elektrolitowymi. Nie jest znana swoista odtrutka. Postępowanie lecznicze uzależnione jest od stanu chorego. Wkrótce po przedawkowaniu może być skuteczne sprowokowanie wymiotów lub płukanie żołądka wykonane w celu usunięcia niewchłoniętego leku z organizmu. Leczenie przedawkowania jest objawowe. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne o niskim pułapie, poza tiazydami: sulfonamidy.

Kod ATC: C03BA11. Indapamid jest lekiem moczopędnym z grupy indolin. Jest nietiazydową pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym. Mechanizm działania

przeciwnadciśnieniowego nie jest do końca wyjaśniony. Przypuszczalnie działanie przeciwnadciśnieniowe spowodowane jest bezpośrednim, rozszerzającym działaniem indapamidu na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, które powoduje zmniejszenie oporu obwodowego. Działanie moczopędne leku ma prawdopodobnie niewielki udział w działaniu przeciwnadciśnieniowym leku, ponieważ podawany w dawkach dobowych do 2,5 mg nie zwiększa lub zwiększa nieznacznie objętość wydalanego moczu. Klinicznie istotne, zależne od dawki, działanie moczopędne występuje po podaniu dawek większych niż 5 mg. Podawany w dawce 2,5 mg nie zwiększa wydalania sodu, natomiast zwiększa niemal dwukrotnie wydalanie chlorków. W większości przypadków zwiększenie wydalania chlorków nie ma znaczenia klinicznego. Nieznaczny jest także wpływ indapamidu na wydzielenie do moczu i stężenie wodorowęglanów w osoczu.

W dawkach od 2,5 mg do 40 mg na dobę zwiększa wydalanie potasu. W większości przypadków stężenie potasu w osoczu jest prawidłowe, jednak u 6 do 14% pacjentów stężenie potasu w osoczu jest mniejsze niż 3,4 mmol/l, a u 1% mniejsze niż 3 mmol/l. Indapamid w dawce od 1 mg do 5 mg na dobę może powodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego w osoczu, które zwykle nie ma znaczenia klinicznego. Donoszono jednak o przypadkach ostrego ataku dny u pacjentów leczonych indapamidem.

Produkt leczniczy stosowany przez okres do 1 roku nie zmienia istotnie stężenia glukozy w surowicy i wydzielania insuliny u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą. Donoszono o pojedynczych przypadkach zwiększenia stężenia glukozy w osoczu.

Indapamid podawany zdrowym ochotnikom i pacjentom z nadciśnieniem w dawkach dobowych od 1 mg do 4 mg przez 1 do 24 miesięcy nie wpływał niekorzystnie na metabolizm lipidów; nie obserwowano znaczących zmian stężeń cholesterolu całkowitego, lipoprotein o małej gęstości (LDL) i trójglicerydów. Występowało natomiast zmniejszenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL).

Produkt leczniczy nie wpływa istotnie na częstość akcji serca, objętość skurczową i rozkurczową lewej komory oraz frakcję i objętość wyrzutową. Nie obserwuje się zmian w zapisie EKG.

Indapamid podawany w dawce 2,5 mg przez okres od 1 do 18 miesięcy pacjentom z przerostem lewej komory i kardiomegalią zmniejsza przerost lewej komory i wielkość serca odpowiednio u 50-53% i 38-50%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt leczniczy wchłania się szybko z przewodu pokarmowego. Biodostępność wynosi około 93%. Pokarm i środki zobojętniające z grupy *antacida* nie wpływają na ilość wchłoniętego leku.

Dystrybucja

Indapamid wiąże się z białkami osocza w 71-79%. Objętość całkowita dystrybucji wynosi 24-25l. W badaniach na zwierzętach wykazano, że indapamid kumuluje się także w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych (w połączeniu z elastyną).

Metabolizm

Indapamid metabolizowany jest w wątrobie; zidentyfikowano co najmniej 19 metabolitów indapamidu. Brak danych dotyczących aktywnych metabolitów.

Eliminacja

5% dawki doustnej wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej, 60-70% dawki wydalane jest z moczem w postaci metabolitów. Około 20% wydalane jest z kałem. Eliminacja produktu leczniczego jest dwufazowa; okresy półtrwania wynoszą odpowiednio 14 h w fazie α i 25-26 h w fazie β .

Pełne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po około 1 tygodniu stosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach (myszy, szczury) nie wykazały kancerogennego działania indapamidu podawanego przez 21 do 24 miesięcy w dawce od 10 mg do 100 mg/kg mc./dobę.

Toksyczność ostra

LD₅₀ = 577-635 mg/kg (dożylnie, myszy)

394-440 mg/kg (dożylnie, szczury)

272-358 mg/kg (dożylnie, świnki morskie)

LD₅₀ > 3000 mg/kg (doustnie, myszy, szczury, świnki)

> 2000 mg/kg (doustnie, psy).

Badania na zwierzętach (myszy, szczury) nie wykazały niekorzystnego wpływu indapamidu podawanego w dawkach od 0,5 do 18 mg/kg mc/dobę na rozrodczość. Podawany w dawce do 6250 razy większej niż dawka zalecana u ludzi nie działa niekorzystnie na rozwój płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Powidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogl 4000

Laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/Al lub pojemnik z tworzywa sztucznego w tekturowym pudełku.

30 tabletek (2 blistry po 15 szt.)

30 tabletek (3 blistry po 10 szt.)

30 tabletek (1 pojemnik po 30 szt.)

40 tabletek (4 blistry po 10 szt.)

50 tabletek (5 blistrów po 10 szt.)

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

POLFARMEX S.A.

ul. Józefów 9

99-300 Kutno

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9758

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

16.01.2003 r./ 07.09.2007 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -12- 16