

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Indapen, 2,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 2,5 mg indapamidu (*Indapamidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane okrągłe, białe, obustronnie wypukłe.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dorośli

Doustnie 1 tabletkę (2,5 mg) na dobę, rano.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawki. Należy jednak zachować ostrożność (patrz pkt 4.4).

##### Dzieci

Ze względu na brak badań klinicznych nie zaleca się stosowania leku u dzieci.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na indapamid i (lub) inne składniki preparatu oraz inne sulfonamidy.

Ciężka niewydolność nerek (bezmocz).

Encefalopatia wątrobowa i ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Hipokaliemia.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku niewydolności wątroby leki moczopędne działające podobnie do leków tiazydowych mogą przyspieszać rozwój encefalopatii wątrobowej. W przypadku wystąpienia objawów encefalopatii wątrobowej indapamid należy natychmiast odstawić.

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem, a następnie w regularnych odstępach czasu należy kontrolować stężenie sodu w surowicy. U osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z marskością wątroby badanie to należy wykonywać częściej.

W trakcie leczenia należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy. Wystąpienie hipokaliemii jest ryzykiem związanym z terapią tiazydami i innymi lekami moczopędnymi o podobnym działaniu. W przypadku hipokaliemii wzrasta ryzyko kardi toksyczności preparatów naparstnicy i ryzyko zaburzeń rytmu serca. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, przyczynia się do rozwoju poważnych zaburzeń rytmu serca, szczególnie do groźnego częstoskurczu *torsades de pointes*.

Szczególne środki ostrożności należy zachować u pacjentów, u których ryzyko rozwoju hipokaliemii jest największe, np. osoby w podeszłym wieku, niedożywione, leczone wieloma lekami, u pacjentów z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, z chorobą wieńcową i niewydolnością serca. Tiazdy i leki moczopędne o podobnym działaniu mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczną i przemijającą hiperkalcemię. Znaczna hiperkalcemia może być skutkiem nierozpoznanej nadczynności przytarczyc. W takim przypadku należy przerwać leczenie i wykonać badania oceniające czynność przytarczyc.

U pacjentów z cukrzycą, szczególnie u tych, u których współistnieje hipokaliemia, należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

U pacjentów z hiperurykemią istnieje tendencja do zwiększania częstości napadów dny.

Leki moczopędne tiazydowe i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub minimalnie zaburzona (stężenie kreatyniny poniżej 25 mg/l, tj. 220  $\mu\text{mol/l}$ ).

Hipowolemia związana z utratą płynów, mogąca wystąpić na początku leczenia diuretycznego, prowadzi do zmniejszenia przesączania kłębuszkowego, co z kolei powoduje zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Ta przemijająca niewydolność nerek nie ma konsekwencji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast może pogorszyć już istniejącą niewydolność nerek.

Lek może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów antydopingowych u sportowców.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

##### *Leki, których nie należy stosować z indapamidem:*

###### Lit

Istnieje niebezpieczeństwo zwiększenia się stężenia litu w surowicy z objawami przedawkowania, związane ze zmniejszonym wydalaniem litu z moczem.

Pacjentom leczonym solami litu jednocześnie z lekiem moczopędnym, należy zalecić regularne oznaczenie stężenia litu w surowicy i odpowiednio zmodyfikować dawki.

##### *Leki, które należy ostrożnie stosować z indapamidem:*

###### Leki wpływające na rytm serca powodujące *torsades de pointes*

- Leki przeciwaritmiczne z grupy Ia i III: chinidyna, hydrochinidyna, dizopiramid, amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid.
- Niektóre leki przeciwpsychotyczne: pochodne fenotiazyny (chlorpromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpiryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), pochodne butyrofenonu (droperydol, haloperydol).
- Inne leki: beprydyl, cyzapryd, dyfemanil, erytromycyna *iv.*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyflokscacyna, winkamina *iv.*

Hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, podobnie jak bradykardia i przetrwały i wydłużony odstęp QT, do wystąpienia *torsades de pointes*. W przypadku wystąpienia hipokaliemii należy stosować z indapamidem leki nie powodujące ryzyka *torsades de pointes*. Należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu oraz wykonywać badanie EKG.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (podawane ogólnie), duże dawki salicylanów ( $\geq 3$  g/dobę)

Możliwość zmniejszenia hipotensyjnego działania indapamidu.

Zwiększa się ryzyko ostrej niewydolności nerek u pacjentów odwodnionych (zmniejszone przesączanie kłębuszkowe).

Należy kontrolować stan nawodnienia pacjenta oraz monitorować czynność nerek.

Inne leki powodujące hipokaliemię: amfoterycyna B (iv.), gliko- i mineralokortykosteroidy (podawane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające osmotycznie czynne

Zwiększone ryzyko hipokaliemii. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy, zwłaszcza podczas równoczesnego leczenia preparatami naparstnicy. Nie należy stosować leków przeczyszczających osmotycznie czynnych.

Baklofen

Zwiększa hipotensyjne działanie indapamidu.

Należy kontrolować stan nawodnienia pacjenta oraz czynność nerek.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do rozwoju toksycznych objawów po zastosowaniu glikozydów naparstnicy, dlatego niezbędne jest kontrolowanie stężenia potasu, wykonanie EKG, a w razie konieczności należy zmodyfikować leczenie.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)

Ryzyko nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego oraz ryzyko ostrej niewydolności nerek, jeśli stosowanie inhibitorów ACE rozpoczyna się podczas utrzymującego się niedoboru sodu (szczególnie u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej).

W pierwotnym nadciśnieniu tętniczym ze względu na to, że uprzednie leczenie diuretyczne może spowodować niedobór sodu należy:

- zaprzestać stosowania leku moczopędnego na 3 dni przed rozpoczęciem stosowania inhibitorów ACE, a następnie, jeżeli to konieczne, powrócić do podawania leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu

lub

- rozpocząć leczenie inhibitorami ACE od małych dawek, a następnie stopniowo je zwiększać.

W zastoinowej niewydolności serca należy rozpocząć leczenie od małych dawek inhibitorów ACE, najlepiej po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego (jeżeli to możliwe).

We wszystkich przypadkach, należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny) przez pierwsze tygodnie leczenia inhibitorami ACE.

***Połączenia, które należy rozważyć:***

Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren)

Ich łączenie, skuteczne u niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii, a u pacjentów chorych na cukrzycę z niewydolnością nerek, może prowadzić do hiperkaliemii. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Metformina

Metformina może powodować kwasicę mleczanową. Kwasica może również wystąpić w przypadku przejściowej niewydolności nerek wskutek stosowania leków moczopędnych, zwłaszcza pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy przekroczy 15 mg/l (135  $\mu$ mol/l) u mężczyzn oraz 12 mg/l (110  $\mu$ mol/l) u kobiet.

#### Środki cieniujące zawierające jod

W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi zwiększa się ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza jeśli zastosowano duże dawki jodowego środka cieniującego. Przed zastosowaniem takiego środka należy dobrze nawodnić pacjenta.

#### Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki

Zwiększone działanie hipotensyjne oraz ryzyko wystąpienia ortostatycznych spadków ciśnienia tętniczego krwi.

#### Sole wapnia

Ryzyko hiperkalcemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia przez nerki.

#### Cyklosporyna, takrolimus

Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy, bez zmiany stężenia cyklosporyny w surowicy i przy prawidłowej gospodarce wodno-elektrolitowej.

#### Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podawany ogólnie)

Zmniejszone działanie hipotensyjne (retencja sodu i wody w wyniku działania kortykosteroidów).

### **4.6 Ciąża i laktacja**

#### Ciąża

Zgodnie z ogólnie przyjętą zasadą należy unikać stosowania leków moczopędnych u kobiet w ciąży. Nigdy nie należy ich stosować w celu leczenia fizjologicznych obrzęków, występujących w czasie ciąży. Leki moczopędne mogą powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe z ryzykiem zaburzenia wzrostu płodu.

#### Karmienie piersią

Indapamid przenika do mleka kobiecego. Z tego powodu nie zaleca się stosowania preparatu Indapen w okresie karmienia piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

Podczas stosowania preparatu Indapen, zwłaszcza na początku leczenia lub przy zastosowaniu dodatkowo innego leku przeciwnadciśnieniowego, mogą wystąpić objawy związane ze spadkiem ciśnienia tętniczego. W takiej sytuacji zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych może być zaburzona.

### **4.8 Działania niepożądane**

Większość klinicznych i laboratoryjnych objawów niepożądanych zależy od dawki.

Leki moczopędne działające podobnie do tiazydów, w tym indapamid, mogą spowodować następujące objawy niepożądane, z przedstawioną częstotliwością:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:**

*Bardzo rzadko:* trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna.

#### **Zaburzenia układu nerwowego:**

*Rzadko:* zawroty głowy, uczucie zmęczenia, bóle głowy, parestezje.

**Zaburzenia serca:**

*Bardzo rzadko:* zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie tętnicze.

**Zaburzenia żołądka i jelit:**

*Niezbyt często:* wymioty

*Rzadko:* nudności, zaparcia, suchość w ustach.

*Bardzo rzadko:* zapalenie trzustki.

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych:**

*Bardzo rzadko:* niewydolność nerek.

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

*Bardzo rzadko:* zaburzenia czynności wątroby.

*Nieznana:* możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby.

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u pacjentów skłonnych do alergii oraz reakcji astmatycznych:

*Często:* grudkowo-plamiste wysypki.

*Niezbyt często:* plamica.

*Bardzo rzadko:* obrzęk naczynioruchowy i (lub) pokrzywka, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona.

*Nieznana:* możliwość nasilenia objawów współistniejącego toczenia rumieniowatego układowego. Odnotowano przypadki nadwrażliwości na światło.

**Badania diagnostyczne:**

W badaniach klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu  $\leq 3,4$  mmol/l) obserwowano u 10% pacjentów, przy czym u 4% pacjentów stężenie potasu wynosiło  $< 3,2$  mmol/l po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu wynosiło 0,23 mmol/l.

*Bardzo rzadko:* hiperkalcemia.

*Nieznana:*

- utratę potasu z hipokaliemią o szczególnie ciężkim przebiegu obserwowano zwłaszcza u pacjentów z grup dużego ryzyka,
- hiponatremia z hipowolemią powodująca odwodnienie i hipotonię ortostatyczną. Współistniejąca utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej, kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość i nasilenie tego działania nie jest znaczące,
- zwiększone stężenie kwasu moczowego i glukozy we krwi podczas leczenia: celowość stosowania tych leków moczopędnych u pacjentów z dną moczaniową lub cukrzycą należy szczególnie ostrożnie rozważyć.

**4.9 Przedawkowanie**

Nie stwierdzono toksycznego działania indapamidu w dawce do 40 mg.

Po ostrym zatruciu mogą wystąpić zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiponatremia, hipokaliemia), nudności, wymioty, obniżenie ciśnienia tętniczego, skurcze mięśniowe, zawroty głowy, znużenie, dezorientacja, przednerkowa niewydolność nerek (w wyniku hipowolemii).

W przypadku przedawkowania należy rozważyć wykonanie płukania żołądka z podaniem węgla aktywowanego lub bez, a także przywrócić równowagę wodno-elektrolitową w warunkach szpitalnych.

**5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE****5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki moczopędne o działaniu podobnym do tiazydów, pochodne sulfonamidowe.

Kod ATC: C03B A11

Indapamid jest obniżającym ciśnienie lekiem moczopędnym o działaniu podobnym do tiazydów.

Lek obniża wrażliwość mięśni gładkich naczyń na czynniki zwężające naczynia, w tym również nanoradrenalinę i  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , zmniejsza transport wapnia do komórki, hamuje syntezę tromboksanu ( $\text{TxA}_2$ ), natomiast nasila syntezę i uwalnianie prostaglandyn działających rozszerzająco na naczynia ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$ ).

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca. Jest lekiem łatwo rozpuszczalnym w tłuszczach, łatwo wychwytywanym przez ściany naczyń, łatwo resorbowanym w kanalikule proksymalnym i powoli wydalany z moczem.

Nie wpływa na stężenie lipidów (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów) ani nie zaburza metabolizmu glukozy, nawet u pacjentów z nietolerancją glukozy, cukrzycą i nadciśnieniem. Lek obniża ciśnienie stopniowo.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Indapamid szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym maksymalne działanie występuje po 1-2 godzinach. Pokarm nie wpływa na ilość wchłoniętego leku. W 71-79% indapamid wiąże się z białkami osocza.

Okres półtrwania ( $t_{0,5}$ ) we krwi wynosi około 15 godzin. Stan równowagi dynamicznej osiągnany jest po 4 dniach.

Indapamid metabolizowany jest w wątrobie. 60-70% podanej dawki leku wydalane jest z moczem w postaci metabolitów, a tylko 5-7% w postaci niezmienionej. Z kałem wydalane jest 20-30% podanej dawki.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podając doustnie lek w dawkach od 40 do 8000 razy wyższych od dawek terapeutycznych różnym gatunkom zwierząt, wykazano zwiększenie działania saluretycznego indapamid. Główne objawy intoksykacji indapamidem po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym były związane z właściwościami farmakologicznymi indapamid, np. zwolnienie oddechu, obwodowy rozkurcz naczyń.

Indapamid nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń:

celuloza mikrokrystaliczna

krospowidon

magnezu stearynian

#### Otoczka:

hypromeloza

kwas stearynowy

celuloza mikrokrystaliczna

dwutlenek tytanu (E 171).

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/Al, zawierające 10 tabletek.

Dostępne opakowanie zawiera 20 (2 blistry), 30 (3 blistry) i 60 (6 blistrów) tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

## **8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie Nr 8630

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

19.02.2001 / 15.02.2006 / 22.02.2007

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

2011 -03- 11

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15