

2008 -09- 09

SPRĄDZONO
POD WZGLĘDEM
TERYTORIALNYM

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Indapen SR 1,5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1,5 mg indapamidu (*Indapamidum*).

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki koloru jasnoróżowego, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze pierwotne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

1 tabletka na dobę, najlepiej rano. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

W większych dawkach indapamid nie wykazuje silniejszego działania przeciwnadciśnieniowego, natomiast zwiększone jest działanie saluretyczne.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

W przypadku ciężkiej niewydolności wątroby stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane.

Pacjenci z niewydolnością nerek

W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min stosowanie preparatu jest przeciwwskazane. Leki moczopędne tiazydowe i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne, kiedy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta. Produkt leczniczy Indapen SR może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku jedynie wówczas, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu.

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na indapamid i (lub) inne składniki preparatu lub inne sulfonamidy.
Ciężka niewydolność nerek.
Encefalopatia wątrobowa lub inne ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
Hipokaliemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nadwrażliwość na światło

Odnotowano występowanie reakcji uczuleniowych na światło, związanych ze stosowaniem leków moczopędnych tiazydowych oraz leków o podobnym działaniu (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcja nadwrażliwości na światło wystąpi podczas leczenia, zaleca się odstawienie produktu leczniczego. Jeżeli konieczne okaże się ponowne zastosowanie leku moczopędnego, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonej na działanie promieni słonecznych lub sztucznego promieniowania UVA.

Równowaga wodno-elektrolitowa

Stężenie sodu w surowicy

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem, a następnie w regularnych odstępach czasu należy kontrolować stężenie sodu w surowicy. Każde leczenie diuretyczne może powodować hiponatremię, czasem z poważnymi jej konsekwencjami. Zmniejszenie stężenia sodu w początkowym okresie może być bezobjawowe, dlatego też niezbędna jest regularna jego kontrola.

U osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z marskością wątroby badanie to należy wykonywać częściej.

Stężenie potasu w surowicy

Wystąpienie hipokaliemii jest ryzykiem związanym ze stosowaniem leków tiazydowych i innych leków moczopędnych o podobnym działaniu. Szczególne środki ostrożności należy zachować u pacjentów, u których ryzyko rozwoju hipokaliemii jest największe, np. u osób w podeszłym wieku, niedożywionych, leczonych wieloma lekami, u pacjentów z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, z chorobą wieńcową i niewydolnością serca. W przypadku hipokaliemii zwiększa się ryzyko kardiotoksyczności preparatów naparstnicy i ryzyko zaburzeń rytmu serca.

W grupie ryzyka znajdują się pacjenci z wydłużonym odstępem QT, bez względu na to czy jest to zaburzenie wrodzone, czy jatrogenne. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, przyczynia się do rozwoju poważnych zaburzeń rytmu serca, szczególnie do groźnego częstoskurczu typu *torsades de pointes*.

W trakcie leczenia należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy. Pierwszy pomiar należy wykonać w przeciągu pierwszego tygodnia leczenia. W przypadku wystąpienia hipokaliemii należy uzupełniać niedobór potasu.

Stężenie wapnia w surowicy

Tiazydy 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.

Stężenie glukozy we krwi

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

Kwas moczowy

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

Czynność nerek a leki moczopędne

Tiazydy i leki moczopędne o podobnym działaniu są w pełni skuteczne tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona tylko w niewielkim stopniu (stężenie kreatyniny poniżej 25 mg/l, tj. 220 μmol/l).

Oceniając czynność nerek na podstawie stężenia kreatyniny należy wziąć pod uwagę wiek, płeć oraz masę ciała pacjenta.

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

Sportowcy

Produkt leczniczy może powodować fałszywie dodatnie wyniki testów antydopingowych u sportowców.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę, nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki, których nie należy stosować z indapamidem

Lit

Może wystąpić zwiększone stężenie 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*

- Grupa Ia leków przeciwaritmicznych (chinidyna, hydrochinidyna, dizopiramid).
- Grupa III leków przeciwaritmicznych (amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid).
- Niektóre leki przeciwpsychotyczne:
 - fenotiazyny (chlorpromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna),
 - benzamidy (amisulpiryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd),
 - butyrofenony (droperydol, haloperydol),
 - inne: beprydyl, cyzapryd, dyfemanil, erytromycyna stosowana dożylnie, halofantryna, pentamidyna, mizolastyna, sparfloksacyna, moksyflokscyna, winkamina stosowana dożylnie.

Hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, podobnie jak bradykardia oraz przetrwały i wydłużony odstęp QT, do wystąpienia *torsades de pointes*.

Jeżeli konieczne jest stosowanie tych leków, należy obserwować, czy u pacjenta nie rozwija się hipokaliemia i w razie konieczności korygować stężenie potasu. Należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu oraz wykonywać badanie EKG.

W przypadku wystąpienia hipokaliemii należy stosować z indapamidem leki nie powodujące ryzyka *torsades de pointes*.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (podawane ogólnie), w tym selektywne inhibitory COX-2 i duże dawki salicylanów (>3 g/dobę)

Możliwość zmniejszenia przeciwnadciśnieniowego działania indapamidem.

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

Należy kontrolować stan nawodnienia pacjenta oraz monitorować czynność nerek.

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 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.

Inne leki powodujące hipokaliemię: amfoterycyna B podawana dożylnie, glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy (podawane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające pobudzające perystaltykę

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

Baklofen

Zwiększa przeciwnadciśnieniowe działanie indapamidu.

Należy nawodnić pacjenta oraz kontrolować czynność nerek.

Preparaty 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.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren)

Ich jednoczesne zastosowanie, korzystne u niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii, a u pacjentów z niewydolnością nerek lub chorych na cukrzycę, może prowadzić do hiperkaliemii. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy oraz wykonywać badania EKG, a w razie konieczności zmodyfikować leczenie.

Metformina

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

Środki cieniujące zawierające jod

W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi istnieje zwiększone 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 przeciwnadciśnieniowe oraz ryzyko wystąpienia ortostatycznych spadków ciśnienia tętniczego krwi (działanie addycyjne).

Sole wapnia

Ryzyko hiperkalcemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia przez nerki.

Cyklosporyna, takrolimus

Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy, bez zmiany stężenia cyklosporyny, nawet jeśli nie występuje niedobór wody lub sodu.

Kortykosteroidy, tetrakozatyd (podawany ogólnie)

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Należy unikać stosowania leków moczopędnych u kobiet w ciąży. Leki moczopędne mogą powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe z ryzykiem zaburzenia wzrostu płodu. Indapamid może być stosowany w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności, jednakże przed jego zastosowaniem lekarz powinien zebrać u pacjentki wywiad dotyczący ciąży lub jej planowania.

Karmienie piersią

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

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

Podczas stosowania produktu leczniczego Indapen SR, zwłaszcza na początku leczenia lub podczas stosowania dodatkowo innego leku przeciwnadciśnieniowego, mogą wystąpić objawy związane ze spadkiem ciśnienia tętniczego. W takiej sytuacji zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Większość klinicznych i laboratoryjnych objawów niepożądanych zależy od dawki.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania:

Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Leki moczopędne działające podobnie do tiazydów, w tym indapamid, mogą spowodować następujące objawy niepożądane:

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: arytmia, zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: niewydolność nerek.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby.

Częstość nieznana: u pacjentów z niewydolnością wątroby możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypki grudkowo-plamiste.

Niezbyt często: plamica.

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

Częstość nieznana: możliwość nasilenia objawów współistniejącego toczenia rumieniowatego układowego. Odnotowano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne

W trakcie badań klinicznych u 10% pacjentów obserwowano hipokaliemię (stężenie potasu < 3,4 mmol/l). Stężenie potasu < 3,2 mmol/l obserwowano u 4% pacjentów po 4–6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia indapamidem stężenie potasu w surowicy zmniejszyło się średnio o 0,23 mmol/l.

Bardzo rzadko: hiperkalcemia.

Częstość nieznana:

- zmniejszenie stężenia potasu szczególnie niebezpieczne u pacjentów, u których ryzyko rozwoju hipokaliemii jest największe (patrz punkt 4.4);
- hiponatremia z hipowolemią powodujące odwodnienie (zwiększone ryzyko odwodnienia u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością serca) oraz ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego krwi. Współistniejąca utrata jonów chlorkowych może prowadzić do nieznacznie nasilonej, wtórnej, wyrównanej zasadowicy metabolicznej;
- zwiększone stężenie kwasu moczowego i glukozy we krwi. U pacjentów z cukrzycą lub dną moczanową należy rozważyć zasadność stosowania leków moczopędnych.

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono toksycznego działania indapamidu w dawce do 40 mg.

W wyniku ostrego zatrucia mogą wystąpić zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiponatremia, hipokaliemia), nudności, wymioty, obniżenie ciśnienia tętniczego, kurcze mięśni, zawroty głowy, zmęczenie, dezorientacja, wielomocz lub skąpomocz aż do bezmoczności (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 niskiego pułapu (z wyjątkiem tiazydów), sulfonamidy.

Kod ATC: C03B A11

Indapamid jest lekiem moczopędnym. Należy do grupy nietiazydowych pochodnych sulfonamidowych i zawiera pierścień indolowy. Ma właściwości farmakologiczne zbliżone do moczopędnych leków tiazydowych. Podobnie jak one działa w części proksymalnej dystalnych kanalików krętych nefronu, gdzie powoduje zwiększenie sekrecji sodu i chlorków, a w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu.

Badania II i III fazy potwierdziły skuteczność hipotensyjną indapamidu trwającą 24 godziny. Działanie to występuje podczas stosowania dawek, powodujących łagodne działanie moczopędne.

Właściwości przeciwnadciśnieniowe indapamidu jest związane z poprawą podatności tętnic i zmniejszeniem oporu tętniczek oraz całego oporu obwodowego.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Dla tiazydów i preparatów moczopędnych o podobnym działaniu jest określona dawka, powyżej której nie zwiększa się siła działania terapeutycznego, natomiast zwiększa się występowanie działań niepożądanych. Dlatego też nie należy zwiększać dawki leku, jeżeli dotychczasowe leczenie jest nieskuteczne.

Indapamid ma również następujące właściwości:

- nie wpływa na stężenie lipidów (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów),
- nie zaburza metabolizmu glukozy, nawet u pacjentów z nietolerancją glukozy, cukrzycą i nadciśnieniem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Indapamid uwalnia się powoli z tabletki i jest całkowicie wchłaniany w przewodzie pokarmowym. Pokarm nieznacznie przyspiesza wchłanianie, nie wpływa jednak na ilość wchłoniętego leku. Maksymalne stężenie leku w surowicy występuje po około 12 godzinach od podania. Wielokrotne podawanie zmniejsza różnice w stężeniach leku w surowicy pomiędzy kolejnymi dawkami. Istnieją różnice indywidualne.

Dystrybucja

Indapamid wiąże się z białkami osocza w 79%.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin).

Stan nasycenia jest osiągnięty po 7 dniach. Powtarzanie dawki nie prowadzi do kumulacji leku.

Wydalenie

Indapamid jest wydalany głównie z moczem (70%) oraz z kałem (22%) w postaci nieczynnych metabolitów. Jedynie od 5 do 7 % dawki jest wydalane w postaci nie zmienionej wraz z moczem.

Parametry farmakokinetyczne mogą się zmienić u pacjentów z niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podając doustnie lek w dawkach od 40 do 8000 razy większych od dawek terapeutycznych różnym gatunkom zwierząt, wykazano zwiększenie działania moczopędnego indapamidu. Główne objawy

zatrucia indapamidem po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym były związane z właściwościami farmakologicznymi indapamidu, np. zwolnienie oddechu, rozkurcz naczyń obwodowych. Indapamid nie wykazuje działania mutagennego ani karcinogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Karbomer

Hydroksypropyloceluloza

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Otoczka:

Opadry II Pink: Hypromelozą

Tytanu dwutlenek (E 171)

Laktoza jednowodna

Makrogol 3000

Glicerolu trójoctan

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy pakowany jest po 28, 30, 56 lub 60 tabletek w blistry z folii Al/PVC/PVDC wraz z ulotką w pudełku tekturowe.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Pozwolenie nr 11890

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

28.10.2008r.

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

28.10.2008r.