

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Indapamidum Farmacom, 1,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera substancję czynną 1,5 mg *Indapamidum* (indapamidu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

1 tabletki (1,5 mg) raz na dobę, najlepiej rano, niezależnie od stopnia nadciśnienia tętniczego, połykać w całości popijając wodą, nie rozgryzać.

Po zastosowaniu większych dawek działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu nie zwiększa się, a nasila się działanie moczopędne.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku należy ustalić poziom kreatyniny w osoczu mając na uwadze wiek, masę ciała i płeć pacjenta. Pacjenci w podeszłym wieku mogą przyjmować indapamid pod warunkiem, że czynność nerek jest prawidłowa lub tylko nieznacznie zaburzona.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W ciężkich zaburzeniach czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane.

Niewydolność nerek

W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.

Tiazydy i diuretyki tiazydopodobne są w pełni skuteczne jedynie w przypadku prawidłowej lub tylko nieznacznie zaburzonej czynności nerek.

Populacja pediatryczna

Dzieci i młodzież

Indapamid nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych o skuteczności i bezpieczeństwie w tej grupie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na indapamid, na pozostałe sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciężkie zaburzenia czynności nerek;
- encefalopatia wątrobowa lub inne ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- hipokaliemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

W przypadkach zaburzeń czynności wątroby, leki moczopędne o działaniu podobnym do tiazydów mogą powodować encefalopatię wątrobową. Jeżeli wystąpią objawy encefalopatii należy natychmiast odstawić lek moczopędny.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Równowaga wodno-elektrolitowa:

Stężenie sodu w osoczu

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy krwi, a następnie odpowiednio często go kontrolować. Leczenie którymkolwiek lekiem moczopędnym, także indapamidem może powodować hiponatremię, czasem z poważnymi konsekwencjami. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe i dlatego należy prowadzić jego regularną kontrolę, która powinna być częstsza u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Stężenie potasu w osoczu

Stosowanie leków moczopędnych z grupy tiazydów lub innych leków moczopędnych o podobnym działaniu powoduje utratę potasu z moczem i zwiększone ryzyko wystąpienia hipokaliemii. Należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii ($<3,4$ mmol/l), szczególnie u pacjentów z grup podwyższonego ryzyka takich, jak: pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci niedożywieni lub leczeni wieloma lekami, pacjenci z marskością wątroby, obrzękami i (lub) wodobrzuszem, pacjenci z chorobą niedokrwienną serca i niewydolnością serca. U pacjentów z hipokaliemią występuje zwiększone ryzyko kardiotoksycznego działania glikozydów naparstnicy oraz zaburzeń rytmu serca.

Zwiększone ryzyko wymienionych zaburzeń występuje także u pacjentów z wydłużonym odstępem QT, niezależnie od tego, czy wydłużenie odstępu QT jest wrodzone, czy jatrogenne.

Hipokaliemia, jak również bradykardia są czynnikami predysponującymi do wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, w szczególności do bezpośrednio zagrażającemu życiu częstoskurczu typu *torsades de pointes*.

Należy regularnie i odpowiednio często kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi; zaleca się wykonanie oznaczenia stężenia potasu w pierwszym tygodniu leczenia indapamidem.

Stężenie wapnia w osoczu

Leki moczopędne z grupy tiazydów lub inne leki moczopędne o podobnym działaniu mogą zmniejszać wydalanie wapnia przez nerki i powodować nieznaczne i przemijające zwiększenie jego stężenia w osoczu krwi. Znaczna hiperkalcemia może być spowodowana nierozpoznaną wcześniej nadczynnością przytarczyc. Indapamid może powodować hiperkalcemię, toteż przed wykonaniem badań czynności przytarczyc należy odpowiednio wcześniej odstawić ten produkt.

Stężenie glukozy we krwi:

Należy odpowiednio często kontrolować glikemię u pacjentów z cukrzycą, szczególnie w przypadkach z hipokaliemią.

Kwas moczowy:

U pacjentów z hiperurykemią może zwiększyć się skłonność do napadów dna moczanowej.

Wpływ leków moczopędnych na czynność nerek:

Leki moczopędne z grupy tiazydów lub inne leki moczopędne o podobnym działaniu są w pełni skuteczne tylko w przypadku prawidłowej lub nieznacznie zaburzonej czynności nerek (stężenie kreatyniny w osoczu poniżej 25 mg/l, tj. 220 μ mol/l u dorosłych). U pacjentów w podeszłym wieku przy ocenie czynności nerek na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, należy uwzględnić wiek, masę ciała i płeć pacjenta.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej (hipowolemia), wtórne do utraty wody i sodu, wywołane stosowaniem leku moczopędnego, powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego wraz z możliwym zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi. Te przemijające zaburzenia czynności nerek nie powodują istotnych skutków klinicznych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ale mogą nasilać wcześniej istniejącą niewydolność tego narządu.

Sportowcy:

Należy zwrócić uwagę sportowców na to, że produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może dawać pozytywny wynik w testach antydopingowych.

Laktoza:

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Lek 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki, których nie należy stosować jednocześnie z indapamidem

Lit:

Zwiększenie stężenia litu w surowicy, także z objawami przedawkowania. Jeżeli zastosowanie leku moczopędnego jest konieczne, należy odpowiednio często kontrolować stężenie litu w surowicy krwi i w razie konieczności dostosować dawki litu.

Leki, które należy stosować ostrożnie z indapamidem

Leki wywołujące torsades de pointes:

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (chinidyna, hydrochinidyna, dizopiramid),
- leki przeciwartmyczne klasy III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- niektóre leki przeciwpsychotyczne: pochodne fenotiazyny (chlorpromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna),
- pochodne benzamidu (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd),
- pochodne butyrofenonu (droperidol, haloperidol);
- pozostałe: bepridil, cizapryd, difemanil, erytromycyna i.v., halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksifloksacyna, winkamina i.v.

Zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, w szczególności *torsades de pointes* (hipokaliemia jest czynnikiem ryzyka). Należy zapobiegać hipokaliemii lub ją wyrównywać, w razie konieczności, przed równoczesnym zastosowaniem tych leków. Zaleca się prowadzenie kontrolnych badań lekarskich, określanie stężeń elektrolitów oraz monitorowanie zapisu EKG. Zaleca się

stosowanie produktów leczniczych, które nie mają tendencji do wywoływania torsades de pointes w razie współistniejącej hipokaliemii.

NLPZ (stosowane systemowo), łącznie z selektywnymi inhibitorami COX-2 i kwasem salicylowym w dużych dawkach (> 3 g/dobę):

Możliwe zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego indapamidu. U pacjentów odwodnionych, u których zmniejszeniu ulega przesączanie kłębuszkowe, występuje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek. Należy odpowiednio często kontrolować czynność nerek i stopień nawodnienia pacjenta.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE):

Ryzyko nagłej hipotensji i (lub) ostrej niewydolności nerek po rozpoczęciu podawania inhibitorów ACE z współistniejącym niedoborem sodu (w szczególności u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej).

W nadciśnieniu tętniczym, jeśli uprzednie leczenie diuretykami mogło spowodować niedobór sodu, zaleca się:

- odstawienie diuretyku na 3 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE i (w razie potrzeby) ponowne zastosowanie diuretyku obniżającego stężenie potasu w osoczu;
- lub podawanie wstępnie niskich dawek inhibitora ACE ze stopniowym zwiększaniem dawkowania.

W zastoinowej niewydolności serca zaleca się rozpoczynanie leczenia od bardzo małych dawek inhibitora ACE po ewentualnym zmniejszeniu dawki stosowanego równocześnie diuretyku obniżającego stężenie potasu w osoczu.

We wszystkich przypadkach zaleca się monitorowanie czynności nerek (kreatynina w osoczu) w pierwszych tygodniach leczenia inhibitorem ACE.

Inne produkty lecznicze wywołujące hipokaliemię: amfoterycyna B (i.v.), gliko- i mineralokortykoidy (podawanie systemowe), tetrakozaktyd, drażniące środki przeczyszczające:

Z powodu zwiększonego ryzyka hipokaliemii należy kontrolować stężenie potasu i w razie konieczności, usuwać stwierdzone zaburzenia, szczególnie u pacjentów jednocześnie leczonych glikozydami naparstnicy. Zaleca się stosowanie niedrażniących środków przeczyszczających.

Baklofen:

Nasila działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu.

Należy kontrolować stopień nawodnienia pacjenta i czynność nerek

Preparaty naparstnicy:

Hipokaliemia w surowicy jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia toksycznego działania naparstnicy. Należy monitorować stężenie potasu, odpowiednio często wykonywać badanie EKG i jeżeli konieczne, dostosować dawkowanie naparstnicy.

Leki, których stosowanie z indapamidem należy dokładnie rozważyć

Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren):

Stosowane w skojarzeniu z indapamidem zmniejszają, ale nie wykluczają ryzyka wystąpienia u niektórych pacjentów hipokaliemii, a także szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub cukrzycą - hiperkaliemii. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy, odpowiednio często wykonywać badanie EKG i jeżeli jest to konieczne, zmienić sposób leczenia.

Metformina:

W przypadkach zaburzeń czynności nerek związanych z stosowaniem leków moczopędnych, szczególnie pętlowych, zwiększa się ryzyko wywołania przez metforminę kwasicy mleczanowej. Nie należy stosować metforminy, jeżeli stężenie kreatyniny jest większe niż 15 mg/l (135 μ mol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 μ mol/l) u kobiet.

Środki kontrastowe zawierające jod:

W przypadku odwodnienia wywołanego przez leki moczopędne zwiększa się ryzyko ostrej niewydolności nerek, szczególnie po podaniu dużych dawek środków kontrastowych. Przed podaniem środków kontrastowych należy przywrócić równowagę wodno-elektrolitową, przede wszystkim odpowiednio nawadniając pacjenta.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (pochodne imipraminy), neuroleptyki:

Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego indapamidu i zwiększenie ryzyka objawowej, także ortostatycznej hipotonii.

Sole wapnia:

Zwiększenie ryzyka hiperkalcemii, spowodowanej zmniejszeniem wydalania wapnia przez nerki.

Cyklosporyna, takrolimus:

Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny, bez zmiany stężenia cyklosporyny w surowicy, także u pacjentów bez zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd o działaniu ogólnym:

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego indapamidu (retencja wody i sodu pod wpływem kortykosteroidów).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Obowiązuje ogólna zasada, że należy unikać podawania diuretyków u kobiet w ciąży i nigdy nie należy ich stosować w leczeniu fizjologicznych obrzęków ciążowych. Diuretyki mogą powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe grożące zaburzeniami wzrostu płodu.

Laktacja

Nie zaleca się stosowania podczas karmienia piersią (indapamid jest wydzielany do mleka matki).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre objawy związane z spadkiem ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia lub gdy włączony zostanie dodatkowy lek przeciwnadciśnieniowy, mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych dotyczących parametrów klinicznych i laboratoryjnych zależy od dawki.

Indapamid może wywoływać poniższe działania niepożądane, które zaklasyfikowano według częstości występowania, jak następuje: bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (brak możliwości oceny na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

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

Zaburzenia układu immunologicznego:

Reakcje nadwrażliwości dotyczące głównie skóry, u pacjentów z predyspozycjami do reakcji alergicznych i astmatycznych.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadko: hiperkalcemia.

Częstość nieznana: hipokaliemia, (Podczas badań klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 10%, <3,2 mmol/l - u 4% pacjentów, po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia indapamidem średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l. Nadmierna utrata potasu prowadząca do hipokaliemii, szczególnie ciężkiej w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka (patrz: Ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności).

Hiponatremia z towarzyszącą hipowolemią, prowadząca do odwodnienia i hipotonii ortostatycznej. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej zasadowicy metabolicznej, ale przypadki jej wystąpienia są rzadkie i mają niewielkie nasilenie.

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego i glukozy w osoczu krwi podczas leczenia; zastosowanie diuretyków należy dokładnie rozważyć u pacjentów z dną moczanową lub cukrzycą.

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: zawroty głowy, bóle głowy, parestezje.

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: arytmia.

Zaburzenia naczyniowe:

Bardzo rzadko: niedociśnienie.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadko: nudności, zaparcia, suchość jamy ustnej.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby.

Częstość nieznana: ryzyko rozwoju encefalopatii wątrobowej w razie współistnienia niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka plamisto-grudkowa.

Niezbyt często: plamica.

Możliwość zaostrzenia przebiegu wcześniej występującego tocznia rumieniowatego układowego o ostrym przebiegu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: zmęczenie.

4.9 Przedawkowanie

Indapamid jest nietoksyczny w dawkach do 40 mg tj. 27 razy większych od terapeutycznej. Objawy ostrego zatrucia to przede wszystkim zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hiponatremia, hipokaliemia).

Objawy

Wśród objawów klinicznych mogą pojawić się nudności, wymioty, hipotensja, skurcze mięśniowe, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, wielomocz lub skąpomocz z możliwością przejścia w bezmocz (wtórny do hipowolemii).

Leczenie

Wstępne postępowanie polega na szybkim usunięciu przyjętego produktu leczniczego płukaniem żołądka i (lub) podaniem węgla aktywowanego, a następnie na szybkim przywróceniu równowagi wodno-elektrolitowej w wyspecjalizowanym ośrodku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki moczopędne tiazydopodobne; pochodne sulfonamidowe.
Kod ATC: C03B A11.

Indapamid jest lekiem moczopędnym, wykazującym również właściwości obniżające ciśnienie krwi. Jest nietiazydową pochodną sulfonamidową o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do moczopędnych leków tiazydowych, które działają poprzez hamowanie reabsorpcji sodu w proksymalnym odcinku dystalnych kanalików nerkowych. Zwiększa to wydalanie nerkowe sodu i chlorków, a w mniejszym stopniu potasu i magnezu, przez co zwiększa się objętość wydalanego moczu.

Badania kliniczne II i III fazy wykazały, że działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu trwa 24 godziny. Działanie to występuje w dawkach, po których działanie moczopędne leku było mało nasilone.

Działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu polega na rozszerzeniu obwodowych naczyń krwionośnych, zmniejszeniu całkowitego oporu naczyniowego, zmniejszeniu typowej dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nadreaktywności naczyń na działanie katecholamin.

Leki moczopędne z grupy tiazydów i tiazydopodobne stosowane w dawkach większych niż zalecane nie działają silniej przeciwnadciśnieniowo, natomiast powodują zwiększenie częstości działań niepożądanych.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca wywołany przez nadciśnienie tętnicze.

Wykazano również, że indapamid stosowany przez krótki, średni i długi okres u pacjentów z nadciśnieniem, nie wpływa na metabolizm lipidów i węglowodanów, także u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 12 godzinach od podania doustnego. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi prawie 100%. Jednoczesne podanie z pokarmem lub środkami zobojętniającymi nie wpływa na dostępność biologiczną leku. Obecność pokarmu nieznacznie przyspiesza absorpcję, ale nie wpływa na ilość wchłoniętego leku.

Dystrybucja

Całkowita objętość dystrybucji wynosi 24 l do 60 l. Lek wiąże się z białkami osocza w 76% do 79%. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin).

Stan stacjonarny (stan wysycenia) jest osiągany po 7 dniach stosowania indapamidu. Po dawkach wielokrotnych nie występuje kumulacja indapamidu.

Eliminacja

Około 60 do 70% podanej dawki wydalane jest z moczem w postaci metabolitów, tylko 5 % w postaci niezmienionej. Z kałem wydala się 22% leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Indapamid podawany różnym gatunkom zwierząt w dawkach 40 do 8000 razy większych od terapeutycznych stosowanych u ludzi, wykazywał nasilenie właściwości moczopędnych.

W badaniach toksyczności ostrej indapamidu podawanego dożylnie lub dootrzewnowo najbardziej zaznaczone były objawy wynikające z jego działania farmakologicznego tj. zwolnienie oddychania i rozszerzenie naczyń obwodowych.

Działanie karcinogenne

Badanie przeprowadzone na myszach i szczurach (okres przeżywalności) nie wykazało różnicy w ilości przypadków guzów pomiędzy grupą otrzymującą lek i grupą kontrolną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, kopowidon, hypromeloza, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Chronić od światła.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Al/PVC.

30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

FARMACOM Spółka z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Kraków

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

12209

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

18.04.2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO