

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INDIX SR 1,5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 74,34 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka dobową podawaną raz na dobę, najlepiej rano, niezależnie od stopnia nadciśnienia wynosi 1,5 mg (1 tabletki).

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na indapamid, sulfonamidy lub którykolwiek składnik preparatu
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek
- Encefalopatia wątrobowa lub inne ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Hipokaliemia

Ze względu na zawartość w składzie laktozy, lek Indix SR nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadkach zaburzeń czynności wątroby, leki moczopędne mogą powodować encefalopatię wątrobową. Jeżeli wystąpią objawy encefalopatii należy natychmiast odstawić indapamid lub inny lek moczopędny.

Równowaga wodno-elektrolitowa

Stężenie sodu w surowicy

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

Stężenie potasu w surowicy

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 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 wieńcową i niewydolnością serca.

U pacjentów z hipokaliemią występuje zwiększone ryzyko kardiotoksycznego działania glikozydów naparstnicy i związanych z tym 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 niemiarowości serca, w szczególności częstoskurczu typu *torsade de pointes*, bezpośrednio zagrażającego życiu.

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

Stężenie wapnia w surowicy

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

Stężenie glukozy w surowicy 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 dny 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 bardzo nieznacznie zaburzonej czynności nerek (stężenie kreatyniny w osoczu mniejsze niż 25 mg/l, czyli 220 μ mol/l u dorosłych). U pacjentów w podeszłym wieku prawidłowość czynności nerek na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy należy oceniać po uwzględnieniu wieku, masy ciała i płci pacjenta.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej (hipowolemia) spowodowane utratą wody i sodu w związku ze stosowaniem leku moczopędnego powoduje zmniejszenie przesączania

kłębuszkowego, zwiększenie 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.

Sportowcy

Substancja czynna zawarta w preparacie może dawać dodatni wynik testu antydopingowego.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 z indapamidem należy stosować ostrożnie.

Leki, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes*:

Leki przeciwartmyczne należące do grupy Ia (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)

Leki przeciwartmyczne należące do grupy III (amiodaron, bretylium, sotalol, dofetylid, ibutyliid)

Niektóre leki przeciwpchotyczne: pochodne fenotiazyny (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), pochodne benzamidu (amisulpiryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), pochodne butyrofenonu (droperydol, haloperydol).

Inne leki: beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna stosowana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyflokscacyna, winkamina stosowana dożylnie.

Stosowanie tych leków z indapamidem może prowadzić do wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes* (hipokaliemia, podobnie jak bradykardia i wydłużony /niezależnie od przyczyny/ załamek QT dodatkowo zwiększają to ryzyko).

Należy kontrolować (wyrównać) stężenie potasu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia indapamidem i wymienionymi powyżej lekami. Dodatkowo zaleca się również kontrolowanie gospodarki elektrolitowej organizmu oraz EKG.

Należy unikać łączenia indapamidu i leków mogących powodować zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes* w przypadku występowania hipokaliemii.

NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), duże dawki salicylanów działających ogólnoustrojowo.

Możliwe zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego indapamidu.

U pacjentów odwodnionych, i związanym z tym zmniejszonym przesączaniem kłębuszkowym, występuje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek.

Należy odpowiednio często kontrolować czynność nerek i stopień nawodnienia pacjenta.

Leki powodujące hipokaliemię (amfoterycyna B stosowana dożylnie, glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy działające ogólnoustrojowo, leki przeczyszczające osmotycznie czynne)

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

Baklofen

Nasila działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu.

Należy kontrolować stopień nawodnienia pacjenta i czynność nerek.

Preparaty naparstnicy

Hipokaliemia w surowicy jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia toksycznych efektów naparstnicy. Należy monitorować stężenie potasu, odpowiednio często wykonywać 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.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA)

U pacjentów z hiponatremią leczonych IKA występuje zwiększone ryzyko spadków ciśnienia tętniczego krwi i związanego z nimi objawowego niedociśnienia lub (i) ostrej niewydolności nerek (szczególnie u pacjentów z zwężeniem tętnicy nerkowej).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze względu na fakt, że uprzednie leczenie moczopędne może spowodować niedobór sodu, należy:

- odstawić lek moczopędny na 3 dni przed rozpoczęciem stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, a następnie, jeżeli to konieczne, powrócić do leczenia lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu,
- lub rozpocząć leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny w małych dawkach i stopniowo je zwiększać.

W zastoinowej niewydolności serca na początku leczenia należy zastosować małe dawki IKA i jeśli to możliwe zmniejszyć dawkę leku moczopędnego.

W każdym przypadku należy kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny) w czasie pierwszych tygodni leczenia IKA.

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 µmol/l u mężczyzn i 12 mg/l (110µmol/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 usunąć zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, szczególnie hipowolemię.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, 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 (działające ogólnoustrojowo)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego indapamidu (retencja wody i sodu).

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża

Leki moczopędne przenikają przez barierę łożyska i mogą powodować niedokrwienie płodu i łożyska oraz zwiększać ryzyko zaburzeń rozwoju płodu. Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących wpływu indapamidu na przebieg ciąży i rozwój płodu u ludzi. Badania płodności przeprowadzone u szczurów, myszy i królików, którym podawano indapamid w dawkach do 6,25 razy większych niż stosowane u ludzi, nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność ani uszkodzeń płodu.

Ponieważ badania u zwierząt nie zawsze pozwalają przewidzieć reakcje u ludzi, lek ten powinien być stosowany w okresie ciąży tylko w przypadkach zdecydowanej konieczności.

Przed rozpoczęciem leczenia indapamidem kobieta powinna poinformować lekarza o ciąży.

Laktacja

Indapamid przenika do mleka karmiących kobiet.

Kobiety leczone indapamidem nie powinny karmić piersią.

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

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

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania:

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: ($\geq 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki)

Objawy kliniczne:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

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

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: zawroty głowy, uczucie nadmiernego zmęczenia, parestezje, bóle głowy - w większości przypadków przemijają po zmniejszeniu dawki.

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: hipotonia objawowa, hipotonia ortostatyczna, arytmia

Zaburzenia żołądka i jelit:

Rzadko: nudności, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Możliwość zapoczątkowania encefalopatii wątrobowej w przypadkach zaburzeń czynności wątroby

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

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

Często: wysypka grudkowata-plamista

Niezbyt często: plamica

Możliwe nasilenie objawów istniejącego wcześniej toczenia rumieniowatego układowego

Większość działań niepożądanych dotyczy wyników badań laboratoryjnych i zależy od zastosowanej dawki.

Badania laboratoryjne

- Nadmierna utrata potasu z hipokaliemią, szczególnie ciężką w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4). Podczas badań klinicznych, po 4 do 6 tygodni leczenia hipokaliemię ze stężeniem potasu w osoczu $\leq 3,4$ mmola obserwowano u 10% pacjentów, zaś ze stężeniem $< 3,2$ mmola - u 4% pacjentów. Po 12 tygodniach leczenia indapamidem średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.
- Hiponatremia z towarzyszącą hipowolemią, odpowiedzialna za odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesna utrata jonów chloru 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 leków moczopędnych należy dokładnie rozważyć u pacjentów z dną moczanową lub cukrzycą.
- Bardzo rzadko - hiperkalcemia.

4.9 Przedawkowanie

Indapamid jest nietoksyczny w dawkach do 40 mg tj. 27 razy większych od terapeutycznej.

Objawy przedawkowania obejmują: nudności, wymioty, uczucie osłabienia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty) i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiponatremia, hipokaliemia).

W ciężkich przypadkach może wystąpić niedociśnienie, przednerkowa niewydolność nerek (związana z hipowolemią), kurcze mięśni, dezorientacja.

Brak specyficznej odtrutki. Wkrótce po przedawkowaniu skuteczne może być opróżnienie żołądka poprzez sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego w celu usunięcia niewchłoniętego leku z żołądka.

W razie konieczności należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne tiazydopodobne; sulfonamidy bez dodatków.

Kod ATC: C03BA11.

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 zwrotnego wchłaniania sodu w proksymalnym odcinku kanalików nerkowych II rzędu. 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 bardzo małe.

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 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.

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. Obecność pokarmu nieznacznie przyspiesza wchłanianie, ale nie wpływa na ilość wchłoniętego leku.

Dystrybucja

Objętość całkowita dystrybucji wynosi 24 l do 60 l. Indapamid wiąże się z białkami osocza w 76% do 79%. Okres półtrwania w surowicy wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin) a eliminacja może przebiegać dwufazowo.

Stężenie stacjonarne (stan wysycenia) występuje po 7 dniach stosowania. Po dawkach wielokrotnych nie występuje kumulacja indapamidu.

Eliminacja

Okolo 60 do 70% podanej dawki wydalone jest z moczem w postaci metabolitów, tylko 5% w postaci nie zmienionej. 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 dawek stosowanych u ludzi nie wykazywał nasilonych 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 rakotwórcze

Badanie przeprowadzone na myszach i szczurach (okres przeżywalności) nie wykazały 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

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu i przygotowaniu leku do stosowania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawiera 30 lub 60 tabletek pakowanych w blistry z folii PVC/Al.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

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

10250

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

17.03.2004 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.09.2010 / 05.03.2012/