

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

INDAP

2,5 mg, kapsułki twarde

2000.07.04 C4

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna kapsułka twarda zawiera 2,5 mg indapamidu półwodnego (*Indapamidum hemihydricum*).

Substancje pomocnicze: 10,40 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki żelatynowe twarde, zawierające biały proszek. Górna część kapsułki jest niebieska, dolna część - biała.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 1 kapsułkę (2,5 mg) na dobę, przyjmowaną najlepiej rano.

Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając odpowiednią ilością wody, nie należy jej żuć.

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

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4):

W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stosowanie preparatu jest przeciwwskazane. Tiazydowe leki moczopędne i leki moczopędne o podobnym działaniu są w pełni skuteczne u pacjentów z prawidłową lub jedynie w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4):

W ciężkiej niewydolności wątroby stosowanie preparatu jest przeciwwskazane.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4):

U osób w podeszłym wieku stężenia kreatyniny w osoczu należy korygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć. U pacjentów w podeszłym wieku preparat można stosować, jeśli czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu.

Dzieci i młodzież:

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności nie zaleca się stosowania preparatu u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na indapamid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na sulfonamidy.

Encefalopatia wątrobowa lub inne ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Ciężka niewydolność nerek.

Hipokaliemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z niewydolnością wątroby, leki moczopędne o działaniu podobnym do tiazydów mogą wywołać encefalopatię wątrobową, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie indapamidem.

Opisywano przypadki reakcji uczuleniowych na światło, związanych ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych oraz leków o podobnym działaniu. Jeśli reakcja nadwrażliwości na światło wystąpi podczas leczenia, zaleca się odstawienie preparatu. Jeśli ponowne zastosowanie leku moczopędnego okaże się konieczne, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonej na działanie promieni słonecznych lub sztucznego promieniowania UVA.

Stężenie sodu w osoczu

Przed zastosowaniem indapamidu należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy krwi, które potem należy regularnie monitorować. Stosowanie leków moczopędnych może powodować hiponatremię, czasami ciężką. Hiponatremia może być początkowo bezobjawowa, dlatego podczas leczenia indapamidem, należy regularnie kontrolować stężenie sodu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z marskością wątroby.

Stężenie potasu w osoczu

Długotrwałe stosowanie tiazydowych leków moczopędnych i leków o podobnym działaniu stwarza ryzyko wystąpienia hipokaliemii. Należy zapobiegać rozwojowi hipokaliemii ($< 3,4$ mmol/l), szczególnie u pacjentów, u których ryzyko jej wystąpienia jest największe, np. u osób w podeszłym wieku, niedożywionych, leczonych wieloma lekami, u pacjentów z marskością wątroby z obrzękami

i wodobrzuszem, z chorobą niedokrwinną serca i niewydolnością serca. Hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów naparstnicy oraz 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, usposabia do rozwoju ciężkich zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza do potencjalnie śmiertelnego częstoskurczu typu *torsades de pointes*. W związku z powyższym, podczas leczenia należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi (pierwsze oznaczenie należy wykonać w pierwszym tygodniu leczenia). W przypadku stwierdzenia hipokaliemii konieczne jest uzupełnienie potasu.

Stężenie wapnia w osoczu

Tiazydowe leki moczopędne i leki o podobnym działaniu mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczna i przemijająca hiperkalcemię. Znaczna hiperkalcemia może być skutkiem nierozpoznanej nadczynności przytarczyc. Należy przerwać stosowanie indapamidu przed wykonaniem badania czynności przytarczyc.

Stężenie glukozy w osoczu

U pacjentów z cukrzycą należy regularnie monitorować stężenie glukozy, zwłaszcza jeśli współistnieje hipokaliemia.

Stężenie kwasu moczowego w osoczu

U pacjentów z hiperurykemią istnieje tendencja do zwiększenia częstości występowania napadów dny.

Tiazydowe leki moczopędne i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne u pacjentów

z prawidłową lub tylko w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny mniejsze niż 25 mg/l, tj. 220 μ mol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku podczas oceny czynności nerek na podstawie stężenia kreatyniny, należy wziąć pod uwagę wiek,

pleć oraz masę ciała.

Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, na początku leczenia powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego, co może powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek.

Indapamid może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

Preparat 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 nie zalecane do jednoczesnego stosowania

Lit:

Może wystąpić zwiększenie stężenia litu w osoczu z objawami toksyczności (tak jak w przypadku diety ubogosodowej - zmniejszone wydalanie litu z moczem). Jeśli konieczne jest stosowanie litu i leków moczopędnych, należy uważnie monitorować stężenie litu w osoczu i, jeśli konieczne, odpowiednio dostosować dawkę.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania szczególnej ostrożności

Leki indukujące *torsades de pointes*:

- grupa Ia leków przeciwaritmicznych (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- grupa III leków przeciwaritmicznych (amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne:
 - fenotiazyny (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna)
 - benzamidy (amisulpiryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd)
 - butyrofenony (droperydol, haloperydol)
 - inne: beprydyl, cyzapryd, dyfemanil, erytromycyna *i. v.*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyflokscyna, winkamina *i. v.*

Zwiększenie ryzyka arytmii komorowych, szczególnie *torsades de pointes* (hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym).

Jeżeli jednoczesne zastosowanie tych leków jest konieczne, 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.

Jeśli występuje hipokaliemia, należy stosować leki nie powodujące ryzyka *torsades de pointes*.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosowane ogólnie w tym selektywne inhibitory COX-2 oraz kwas salicylowy w dużych dawkach (≥ 3 g/dobę):

Możliwość zmniejszenia przeciwnadciśnieniowego działania indapamidu. U pacjentów odwodnionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek (zmniejszone przesączanie kłębuszkowe).

Po rozpoczęciu leczenia należy kontrolować czynność nerek i dbać o nawodnienie pacjenta.

Amfoterycyna B (stosowana dożylnie), glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd i leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę:

Zwiększenie ryzyka hipokaliemii (działanie addycyjne). Należy kontrolować stężenie potasu i odpowiednio uzupełniać jego niedobory (zwłaszcza podczas leczenia skojarzonego z glikozydami naparstnicy). Należy stosować leki przeczyszczające nie pobudzające perystaltyki.

Baklofen:

Baklofen nasila działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu. Należy odpowiednio nawodnić pacjenta oraz na początku leczenia kontrolować czynność nerek.

Glikozydy naparstnicy:

Hipokaliemia jest czynnikiem usposabiającym do wystąpienia objawów toksyczności glikozydów naparstnicy. Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu, wykonywać badanie EKG oraz, w razie konieczności, skorygować leczenie.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE):

Jeśli leczenie inhibitorami ACE jest rozpoczynane u pacjentów z utrzymującym się niedoborem sodu (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej), istnieje ryzyko wystąpienia nagłego niedociśnienia tętniczego i (lub) ostrej niewydolności nerek.

Jeśli konieczne jest zastosowanie inhibitora ACE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących indapamid, należy na 3 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE przerwać stosowanie

indapamidu lub rozpocząć podawanie inhibitora ACE od małych dawek i stopniowo

je zwiększać, ponieważ może występować niedobór sodu spowodowany wcześniejszym leczeniem moczopędnym.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, należy rozpocząć leczenie inhibitorem ACE od bardzo małych dawek, jeśli to możliwe po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nie oszczędzającego potasu.

Podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu).

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie następujących leków:

Metformina:

Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej indukowanej przez metforminę, spowodowanej możliwą czynnościową niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem preparatów moczopędnych, zwłaszcza diuretyków pętlowych.

Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 15 mg/l (135 μ mol/l) u mężczyzn oraz 12 mg/l (110 μ mol/l) u kobiet.

Jodowe środki kontrastujące:

U odwodnionych pacjentów na skutek leczenia moczopędnego, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza, jeśli zastosowano duże dawki jodowego środka kontrastującego. Przed zastosowaniem takiego środka należy odpowiednio nawodnić pacjenta.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki:

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe oraz ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego (działanie addycyjne).

Wapń (sole wapnia):

Ryzyko hiperkalcemii, spowodowanej zmniejszonym wydalaniem wapnia przez nerki.

Cyklosporyna, takrolimus:

Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu, bez zmian stężenia cyklosporyny, nawet jeśli nie występuje utrata wody i (lub) sodu.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (stosowanie ogólne):

Z powodu zatrzymania wody i (lub) sodu, działanie przeciwnadciśnieniowe może być zmniejszone.

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

Racjonalne leczenie skojarzone, korzystne dla niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka wystąpienia hipokaliemii lub hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek. Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i wykonywać badanie EKG, a jeśli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.

4.6 Ciąża i laktacja

Podczas ciąży należy unikać stosowania preparatów moczopędnych. Nigdy nie należy ich stosować w leczeniu fizjologicznych obrzęków występujących u kobiet w ciąży. Leki moczopędne mogą powodować niedokrwienie łożyskowo - płodowe, zaburzając wzrost płodu.

Indapamid przenika do mleka kobiecego, dlatego podczas leczenia nie należy karmić piersią.

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

Indapamid nie wpływa na szybkość reakcji. Niemniej jednak, zwłaszcza na początku leczenia lub podczas stosowania dodatkowego preparatu przeciwnadciśnieniowego, lek może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu na skutek wystąpienia objawów związanych ze zmniejszeniem ciśnienia tętniczego krwi.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych dotyczących objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych zależy od dawki.

Leki moczopędne o działaniu podobnym do tiazydów, w tym indapamid, mogą powodować następujące działania niepożądane, z przedstawioną częstością:

bardzo często ($>1/10$); często ($>1/100$, $<1/10$); niezbyt często ($>1/1000$, $<1/100$); rzadko ($>1/10\ 000$, $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki); częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko – trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko - zawroty głowy, zmęczenie, bóle głowy, parestezje.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często - wymioty.

Rzadko - nudności, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Bardzo rzadko - zapalenie trzustki.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko – zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko – niewydolność nerek.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko – zaburzenia czynności wątroby.

Częstość nieznana – możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Często – wysypki plamkowo – grudkowe.

Niezbyt często – plamica.

Bardzo rzadko – obrzęk naczynioruchowy i (lub) pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa – Johnsona.

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

Badania diagnostyczne

Bardzo często – hipokaliemia.

Bardzo rzadko- hiperkalcemia.

Częstość nieznana - hiponatremia z hipowolemią, hipochloremia (mogąca prowadzić do wtórnej, kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej – częstość i nasilenie tego działania nie są znaczące), zwiększenie stężenia kwasu moczowego i glukozy we krwi (celowość stosowania leków

moczopędnych tego typu u pacjentów z dną moczaniową lub cukrzycą należy szczególnie ostrożnie rozważyć).

4.9 Przedawkowanie

W zakresie dawek do 40 mg (27-krotnie większych niż stosowane klinicznie) nie stwierdzono toksyczności indapamidu. Objawy ostrego zatrucia indapamidem są przede wszystkim wynikiem zaburzeń wodno-elektrolitowych (hiponatremia, hipokaliemia). Mogą wystąpić nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, kurcze mięśni, zawroty głowy, senność, dezorientacja, poliuria lub oliguria z możliwością zaostrzenia do anurii (na skutek hipowolemii).

W przypadku przedawkowania należy zadbać o szybką eliminację substancji przez wykonanie płukania żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, natępnie należy wyrównać zaburzenia wodno-elektrolitowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne, sulfonamidy;

Kod ATC: C03BA11

Indapamid jest pochodną sulfonamidową, posiadającą pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerki, co powoduje zwiększenie wydalania sodu

i chlorków oraz,

w mniejszym stopniu, magnezu i potasu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i powodując działanie przeciwnadciśnieniowe.

Badania II i III fazy z zastosowaniem indapamidu w monoterapii wykazały jego działanie przeciwnadciśnieniowe trwające 24 godziny. Działanie to występowało po podaniu dawek, których działanie moczopędne było średnio nasilone.

Właściwości przeciwnadciśnieniowe indapamidu są związane z poprawą podatności tętnic i zmniejszaniem oporu naczyniowego i całkowitego oporu obwodowego.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Leki moczopędne tiazydowe i o podobnym działaniu wykazują terapeutyczne plateau i powyżej określonej dawki zwiększa się jedynie częstość występowania działań niepożądanych. Nie należy zwiększać dawki, jeśli leczenie jest nieskuteczne.

Podczas krótko-, średnio- i długoterminowego leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że indapamid:

- nie wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów: trójglicerydy, frakcję LDL cholesterolu oraz frakcję HDL cholesterolu,
- nie wpływa niekorzystnie na metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Indapamid szybko i prawie całkowicie wchłania się po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1-2 godzinach.

Indapamid gromadzi się w erytrocytach i w 79% wiąże się z białkami osocza i erytrocytami. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 15 -18 godzin.

Stan stacjonarny jest osiągany po 7 dniach. Wielokrotne podawanie dawek nie prowadzi do kumulacji.

Indapamid jest wydalany głównie z moczem (70% dawki) oraz z kałem (22% dawki).

Indapamid w znacznym stopniu podlega matabolizmowi, 7% nie zmienionej substancji czynnej wykrywa się w moczu w ciągu 48 godzin od podania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zastosowanie doustne dużych dawek (od 40 do 8000 razy większych od dawki terapeutycznej) u różnych gatunków zwierząt wykazało nasilenie działania moczopędnego indapamidu. Główne objawy zatrucia indapamidem podczas badań ostrej toksyczności po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym, np. spowolnienie oddechu i obwodowy rozkurcz naczyń, były związane z właściwościami farmakologicznymi indapamidu.

Indapamid nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

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

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna

Oślonka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie: 30 sztuk (3 blistry po 10 sztuk).

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Republika Czeska

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

Pozwolenie nr: 11629

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

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

30.04.2004

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

2008-11-04

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