

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Natrilix retard 1,5 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 1,5 mg indapamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 124,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Natrilix retard 1,5 mg -depottabletit on tarkoitettu aikuisten essentiaalisen hypertension hoitoon.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi tabletti kerran vuorokaudessa, mieluiten aamuisin. Tabletti niellään kokonaisuena, pureskelematta veden kera.

Suuremmilla annoksilla antihypertensiivinen vaikutus ei voimistu, mutta natriumin ja kloridin eritystä lisäävä vaikutus sen sijaan voimistuu.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4):

Hoito on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastaville.

Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit tehoavat kunnolla vain, jos munuaisten toiminta on normaalia tai vain vähän heikentynyt.

Maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

Hoito on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville.

Ikäkkäät potilaat (ks. kohta 4.4):

Ikäkkäillä potilailla plasman kreatiniinipitoisuus on suhteutettava ikään, painoon ja sukupuoleen. Natrilix retard 1,5 mg -hoitoa voidaan antaa ikäkkäille potilaille, jos heidän munuaistensa toiminta on normaalia tai vain vähän heikentynyt.

Pediatriset potilaat

Natrilix retard 1,5 mg -depottablettien turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3. Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Hepaattinen enkefalopatia tai vaikea maksan vajaatoiminta.
- Hypokalemia.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Tiatsidisukuiset diureetit voivat aiheuttaa maksan vajaatoiminnan yhteydessä, ja etenkin elektrolyyttihäiriön yhteydessä, hepaattisen enkefalopatian, joka voi edetä maksakoomaksi. Jos tällaista esiintyy, diureettien käyttö on lopetettava välittömästi. *Valoyliherkkyys*

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoyliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoyliherkkyysreaktio, hoito on syytä lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinenlaktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Neste- ja elektrolyyttitasapaino

- Plasman natrium

Natriumpitoisuus tulee mitata ennen hoidon aloittamista ja sitä tulee seurata hoidon aikana säännöllisesti. Plasman natriumpitoisuuden pieneneminen saattaa aluksi olla oireetonta ja siksi sen seuranta on välttämätöntä. Iäkkäitä potilaita ja maksakirroosipotilaita tulee seurata erityisen tarkasti (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Kaikki diureetit saattavat aiheuttaa hyponatremiaa, joka saattaa joskus johtaa vakaviin seurauksiin. Hyponatremia ja siihen liittyvä hypovolemia saattavat aiheuttaa dehydraatiota ja ortostaattista hypotensiota. Samanaikainen kloridi-ionihukka saattaa aiheuttaa sekundaarisen kompensatorisen metabolisen alkaloosin, jonka ilmaantuvuus on vähäistä ja vaikeusaste on lievä.

- Plasman kalium

Kaliumvaje ja hypokalemia ovat tavallisia tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien aiheuttamia haittavaikutuksia. Hypokalemia voi aiheuttaa lihasten häiriöitä. Rabdomyolyyssia on raportoitu pääasiassa vaikea-asteisen hypokalemian yhteydessä. Hypokalemian (< 3,4 mmol/l) kehittyminen tulee estää riskiryhmiin kuuluvilta potilailta, joita ovat iäkkäät potilaat, potilaat, joiden ravitsemustila on heikentynyt ja/tai jotka käyttävät useita lääkkeitä tai joilla on maksakirroosi, turvotusta ja askitesta, sekä sepelvaltimotautia ja sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat. Näissä tilanteissa hypokalemia lisää digitalisvalmisteiden toksisuutta ja arytmiariskiä.

Potilaat, joilla on pitkä QT-aika (synnynnäinen tai iatrogeeninen) kuuluvat myös riskiryhmään. Hypokalemia ja bradykardia altistavat vakaville arytmioille, varsinkin hengenvaaralliselle torsades de pointes - takykardialle.

Näihin riskiryhmiin kuuluvien potilaiden plasman kaliumpitoisuutta tulee seurata tiheästi; ensimmäisen kerran jo ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Todettu hypokalemia tulee korjata. Seerumin pienen magnesiumipitoisuuden yhteydessä havaittu hypokalemia ei välttämättä reagoi hoitoon, ellei seerumin magnesiumipitoisuutta korjata.

- Plasman magnesiumipitoisuus

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien, mukaan lukien indapamidin, on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mistä saattaa seurata hypomagnesemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

- Plasman kalsium

Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa plasman kalsiumpitoisuuden vähäisen, ohimenevän nousun. Selvä hyperkalsemia voi johtua aiemmin diagnosoimattomasta lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta.

Hoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Veren glukoosipitoisuus

Diabeetikoiden veren glukoosipitoisuuden seuraaminen on tärkeää, varsinkin jos ilmenee hypokalemiaa.

Virtsahappo

Hyperurikeemisille potilaille kihtikohtausten mahdollisuus saattaa lisääntyä.

Munuaisten toiminta ja diureetit

Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit ovat tehokkaita vain, jos munuaisfunktio on normaali tai lievästi heikentynyt (plasman kreatiiniini < 25 mg/l eli < 220 mikromol/l aikuisilla). Iäkkäille potilaille plasman kreatiinipitoisuus tulee suhteuttaa ikään, painoon ja sukupuoleen.

Diureettihoido saattaa aiheuttaa hoidon alkuvaiheessa hypovolemiaa nesteen ja natriumin menetyksen vuoksi. Tämä voi johtaa glomerulaarisen filtraation vähenemiseen ja veren urea- ja plasman kreatiinipitoisuuden suurenemiseen. Tällä ohimenevällä toiminnallisella munuaisten vajaatoiminnalla ei ole merkitystä henkilöille, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Munuaisfunktio voi heikentyä edelleen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilta potilailta.

Urheilijat

Urheilijoiden tulee ottaa huomioon, että valmisteiden sisältämä lääkeaine saattaa antaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

Silmän suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja toissijainen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka aiheuttaa silmän suonikalvon effuusion ja siihen liittyvän näkökenttäpuutoksen, ohimenevää myopiaa ja akuutin ahdaskulmaglaukooman. Oireita ovat äkillisesti alkava näköterävyyden heikkeneminen tai silmäkipu, jotka ilmenevät tyypillisesti tuntien tai viikkojen kuluessa lääkkeen käytön aloittamisesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona lääkkeen käyttö on lopetettava mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, voidaan joutua harkitsemaan pikaista lääkehoitoa tai kirurgista hoitoa. Akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymisen mahdollisia riskitekijöitä ovat aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella

Litium

Yhteiskäyttö saattaa suurentaa plasman litiumpitoisuutta sekä aiheuttaa samanlaisia litiumyliannoksen oireita kuin suolattoman dieetin yhteydessä (vähentynyt litiumin erittyminen virtsaan). Jos diureettien käyttöä pidetään välttämättömänä, plasman litiumpitoisuutta tulee seurata huolellisesti ja annostusta tarvittaessa muuttaa.

Yhdistelmät, joiden käyttö vaatii varotoimia

Torsades de pointes -takykardiaa aiheuttavat lääkkeet, joita ovat mm.

- luokkaan Ia kuuluvat sydämen rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokiniidiini, disopyramidi)
- luokkaan III kuuluvat sydämen rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi, bretylium)
- jotkut psykoosilääkkeet:
fentiatsiinit (esim. klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoriperatsiini)
bentsamidit (esim. amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi)
butyrofenonit (esim. droperidoli, haloperidoli)
muut psykoosilääkkeet (esim. pimotsidi)

muut lääkkeet (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini laskimoon, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, moksifloksasiini, vinkamiini laskimoon, metadoni, astemitsoli, terfenadiini). Näiden lääkkeiden kanssa yhteiskäytössä kammioarytmioiden, erityisesti torsades de pointes -takykardian riski on lisääntynyt (hypokalemia lisää tätä riskiä).

Mahdollinen hypokalemia tulee todeta ja tarvittaessa korjata, ennen kuin näiden lääkkeiden yhteiskäyttö aloitetaan. Kliinistä tilaa, seerumin elektrolyyttejä ja EKG:tä tulee seurata.

Jos potilaalla on hypokalemia, on käytettävä lääkkeitä, jotka eivät aiheuta torsades de pointes -takykardiaa.

Suun kautta otettavat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit), mukaan lukien COX-2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet sekä suuriannoksinen asetyylisalisyylihappoannokset (> 3 g/vrk)

Indapamidin antihypertensiivinen vaikutus saattaa heikentyä.

Akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on olemassa dehydroituneilla potilailla (glomerulaarinen filtraatio vähentynyt). Tällaisessa tilanteessa potilaalle tulee antaa nestehoitoa ja munuaisfunktioita on seurattava hoidon alussa.

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjät

Äkillisen hypotension ja/tai akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski aloitettaessa ACE:n estäjähoitoa potilaalle, jolla on hyponatremia (erityisesti munuaisvaltimostennoosin yhteydessä).

Verenpainepotilailta, joille edeltävä diureettihoito on aiheuttanut natriumvajeen, on aiheellista joko

- lopettaa diureettihoito 3 päivää ennen ACE:n estäjähoidon aloittamista ja jatkaa myöhemmin kaliumpitoisuutta laskevalla diureetilla mikäli tarpeen
- tai aloittaa hoito pienellä ACE:n estäjäannoksella ja suurentaa annostusta hitaasti.

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille ACE:n estäjähoito tulee aloittaa hyvin pienellä annostuksella sen jälkeen kun kaliumpitoisuutta laskevan diureetin annostusta on tarvittaessa pienennetty.

Kaikkien ACE:n estäjähoitoa saavien potilaiden munuaisfunktioita (plasman kreatiniinia) tulee seurata ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Muut hypokalemiaa aiheuttavat yhdisteet: amfotetsiini B (i.v.), gluko- ja mineralokortikoidit (systemisesti käytettyinä), tetrakosaktidi, suolta stimuloivat laksatiivit

Lisääntynyt hypokalemian riski (additiivinen vaikutus).

Plasman kaliumpitoisuutta tulee seurata ja tarvittaessa korjata, erityisesti mahdollisen samanaikaisen digitaalishoidon yhteydessä. Tällaisissa tilanteissa tulee laksatiiviksi valita jokin muu kuin suolta stimuloiva valmiste.

Baklofeeni

Verenpainetta alentavan vaikutuksen tehostuminen.

Tällaisessa tilanteessa potilaalle tulee antaa nestehoitoa, ja munuaisfunktioita on seurattava hoidon alussa.

Digitalisvalmisteet

Hypokalemia ja/tai hypomagnesemia altistavat digitaalisen toksisille vaikutuksille. Plasman kaliumpitoisuutta magnesiumipitoisuutta ja EKG:tä tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa hoitoa.

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Allopurinoli

Samanaikainen indapamidihoito voi lisätä yliherkkyysoireita allopurinolille.

Muut huomioon otettavat lääkeaineyhdistelmät

Kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereeni)

Vaikka yhdistelmäkäyttö on perusteltua tietyille potilaille, heillä saattaa esiintyä hypokalemiaa tai hyperkalemiaa (etenkin diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla). Plasman kaliumpitoisuutta ja EKG:tä tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa hoitoa.

Metformiini

Diureetit, varsinkin loop–diureetit, saattavat aiheuttaa toiminnallista munuaisten vajaatoimintaa, josta seuraa suurentunut metformiinin aiheuttaman maitohappoasidoosin riski. Metformiinia ei saa käyttää, jos plasman kreatiinipitoisuus ylittää 15 mg/l (135 mikromol/l) miehillä ja 12 mg/l (110 mikromol/l) naisilla.

Jodia sisältävät varjoaineet

Mikäli diureettihoito on johtanut nestevajeeseen, liittyä jodia sisältävien varjoaineiden käyttöön akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski varsinkin suuria varjoainemääriä käytettäessä.

Mahdollinen nestevaje on korjattava ennen jodia sisältävien varjoaineiden käyttöä.

Imipramiinin kaltaiset antidepressiivit, neuroleptit

Verenpainetta alentava vaikutus tehostuu ja ortostaattisen hypotension riski lisääntyy (additiivinen vaikutus).

Kalsiumvalmisteet

Hyperkalsemian riski kalsiumin vähentyneen virtsaan erittymisen vuoksi.

Siklosporiini, takrolimuusi

Plasman kreatiinipitoisuuden suurenemisen riski siklosporiinipitoisuuden säilyessä muuttumattomana, myös ilman natrium-/nestevajetta.

Kortikosteroidit, tetrakosaktidi (systeminen anto)

Verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä (kortikosteroidit saattavat aiheuttaa nesteen/natriumin retentiota).

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Indapamidin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja tai on vähän tietoja (alle 300 raskauden lopputulos). Pitkäkestoinen tiatsidialistus kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi pienentää äidin plasmatilavuutta sekä heikentää kohdun ja istukan verenkiertoa, mistä saattaa aiheutua sikiön ja istukan iskemia ja kasvun hidastumista.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varotoimena suositellaan, että indapamidin käyttöä raskauden aikana pitää mieluiten välttää.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa indapamidin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Yliherkkyyttä sulfonamidijohdoksille ja hypokalemiaa saattaa esiintyä. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Indapamidi on hyvin samankaltainen kuin tiatsididiureetit, joihin on imetyksen aikana liittynyt maidon erityksen vähenemistä tai jopa estyminen.

Indapamidia ei suositella rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei todettu vaikutuksia naaras- ja urosrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei oletettavasti esiinny.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Indapamidi ei vaikuta vireystilaan, mutta verenpaineen laskuun saattaa liittyä erilaisia oireita varsinkin hoidon alussa, tai lisättäessä jokin muu verenpainelääke hoito-ohjelmaan. Tällöin ajokyky tai koneiden käyttökyky saattaa heikentyä.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat hypokalemia, yliherkkyysoireet, jotka ovat lähinnä ihon yliherkkyysoireita, allergisuuteen ja astmaattisiin reaktioihin sekä makulopapulaariseen ihottumaan taipuvaisilla potilailla.

Haittavaikutustaulukko

Indapamidihoidon aikana on havaittu seuraavia haittavaikutuksia ja ne on esitetty esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($\geq 1/100\ 000 - < 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Veri ja imukudos	Agranulosytoosi	Hyvin harvinainen
	Aplastinen anemia	Hyvin harvinainen
	Hemolyyttinen anemia	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hypokalemia (ks. kohta 4.4)	Yleinen
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
	Hypokloremia	Harvinainen
	Hypomagnesemia	Harvinainen
	Hyperkalsemia	Hyvin harvinainen
Hermosto	Kiertohuimaus (vertigo)	Harvinainen
	Väsymys	Harvinainen
	Päänsärky	Harvinainen
	Parestesiat	Harvinainen
	Pyörtyminen	Tuntematon
Silmät	Myopia	Tuntematon
	Näön sumeneminen	Tuntematon
	Näkökyvyn heikentyminen	Tuntematon
	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	Tuntematon
	Silmän suonikalvon effuusio	Tuntematon
Sydän	Rytmihäiriöt	Hyvin harvinainen
	Torsade de pointes -takykardia (saattaa johtaa kuolemaan) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Tuntematon
Verisuonisto	Hypotensio	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Harvinainen
	Ummetus	Harvinainen
	Suun kuivuminen	Harvinainen
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi	Maksan toimintahäiriöt	Hyvin harvinainen
	Hepaattisen enkefalopatian ilmaantumisen mahdollisuus maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	Tuntematon
	Hepatiitti	Tuntematon

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Iho ja ihonalainen kudος	Yliherkkyysoireet	Yleinen
	Makulopapulaariset ihottumat	Yleinen
	Purppura	Melko harvinainen
	Angioedeema	Hyvin harvinainen
	Nokkosihottuma	Hyvin harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Hyvin harvinainen
	Stevens–Johnsonin oireyhtymä	Hyvin harvinainen
	Aikaisemman SLE- eli LED-taudin (lupus erythematosus disseminatus) paheneminen	Tuntematon
	Valoyliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmit	Tuntematon
	Lihasteikkous	Tuntematon
	Lihaskipu	Tuntematon
	Rabdomyolyyysi	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinainen
Tutkimukset	Elektrokardiogrammissa QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Tuntematon
	Suurentunut verensokeripitoisuus (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
	Suurentunut veren virtsahappopitoisuus (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
	Maksaentsyymiarvojen nousu	Tuntematon

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Indapamidivahvuuksien 1,5 mg ja 2,5 mg vertailu vaiheiden II ja III tutkimuksissa plasman kaliumanalyysin perusteella osoitti indapamidin annosriippuvaisen vaikutuksen:

- Indapamidi 1,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 10 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 4 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,23 mmol/l.

- Indapamidi 2,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 25 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 10 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,41 mmol/l.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Oireet

Indapamidilla ei ole havaittu akuuttia toksisuutta enintään 40 mg:n (27-kertainen hoitoannokseen nähden) annoksina käytettynä.

Akuutti myrkytys ilmenee etenkin neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöinä (hyponatremia, hypokalemia). Muita mahdollisia kliinisiä oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, lihaskrampit, huimaus, uneliaisuus, sekavuus, polyuria, oliguria tai anuria (hypovolemia johtuen).

Hoito

Ensihoitona niellyn lääkkeen nopea eliminaatio mahahuuhtelun avulla ja/tai antamalla lääkehiiltä, jonka jälkeen neste- ja elektrolyyttitasapainon hoito asianmukaisessa hoitopaikassa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sulfonamidit

ATC-koodi: C03 BA 11

Vaikutusmekanismi

Indapamidi on indolirenkaan sisältävä, farmakologisesti tiatsididiureeteille sukua oleva sulfonamidijohdos, joka vaikuttaa estämällä natriumin reabsorptiota tubulusten kortikaalisissa osissa ("dilution segments"). Se lisää natriumin ja kloridin, sekä vähäisemmässä määrin kaliumin ja magnesiumin, erittymistä virtsaan lisäten siten virtsan määrää ja alentaen verenpainetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Faasin II ja III tutkimuksissa on osoitettu verenpainetta laskevan tehon säilyvän monoterapiassa 24 tunnin ajan. Tämä havaitaan jo annoksilla, joiden diureettinen vaikutus on heikko.

Indapamidin antihypertensiivinen vaikutus liittyy valtimoiden komplianssin paranemiseen ja valtimoiden sekä perifeerisen kokonaisverisuonivastuksen vähenemiseen.

Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien antihypertensiivinen vaikutus ei tietyn annostason jälkeen enää lisäännä, mutta sivuvaikutukset lisääntyvät. Siksi annostusta ei saa suurentaa suositeltua suuremmaksi, jos toivottua vastetta ei saavuteta.

Hypertensiopotilaiden lyhyissä, keskipitkissä ja pitkäaikaisissa hoidoissa on osoitettu, että indapamidi

- ei häiritse lipiditasapainoa: triglyseridit, LDL- tai HDL- kolesterolit
- ei heikennä hiilihydraattiaineenvaihduntaa edes diabetesta sairastavilta verenpainepotilailta.

5.2. Farmakokineetiikka

Natrilix retard 1,5 mg on matriisirakenteinen, pitkävaikutteinen lääkemuoto, josta lääkeaine vapautuu hitaasti.

Imeytyminen

Vapautunut indapamidi imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti.

Ruokailu nopeuttaa imeytymistä hiukan, muttei vaikuta imeytyvän lääkeaineen määrään.

Seerumissa huippupitoisuus saavutetaan noin 12 tunnissa kerta-annoksen jälkeen; toistuva anto vähentää pitoisuusvaihteluja seerumissa antokertojen välillä. Yksilöiden välillä esiintyy vaihtelua.

Jakautuminen

Indapamidin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 79 %.

Eliminaation puoliintumisaika on 14–24 tuntia (keskimäärin 18 tuntia).

Vakaa tila saavutetaan 7 vuorokauden jälkeen.

Jatkuva lääkitys ei johda kumuloitumiseen.

Metabolia

Indapamidi erittyy inaktiivisina metaboliitteina pääasiassa virtsaan (70 % annoksesta) ja ulosteeseen (22 %).

Riskiryhmät

Farmakokineettiset parametrit eivät muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Indapamidilla tehdyt mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset ovat osoittautuneet negatiivisiksi.

Suurimmat eri eläinlajeille oraalisesti annetut annokset (40–8 000 kertaa hoitoannoksia suuremmat) ovat osoittaneet indapamidin diureettisten vaikutusten voimistumisen. Akuuttia toksisuutta selvittävässä kokeissa, joissa indapamidia on annettu laskimoon tai vatsaonteloon, tärkeimmät myrkytysoireet ovat liittyneet indapamidin farmakologisiin vaikutuksiin. Esimerkiksi hengityksen hidastumista ja perifeeristä vasodilataatiota on esiintynyt.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu sikiötoksisuutta eikä teratogeenisuutta.

Uros- tai naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin:

vedetön kolloidinen piidioksidi
hypromelloosi
laktoosimonohydraatti
magnesiumstearaatti
povidoni.

Kalvopäällyste:

glyseroli
hypromelloosi
makrogoli 6000
magnesiumstearaatti
titaanidioksidi.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/alumiini).
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex– Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12124

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.1995

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.11.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Natrilix retard 1,5 mg depottablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 1,5 mg indapamid.

Hjälpämne med känd effekt: 124,5 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vit, rund, filmdragerad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Natrilix retard 1,5 mg är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En tablett per dygn, helst på morgonen. Tabletterna ska sväljas hela med vatten utan att tuggas.

Högre doser förstärker inte den antihypertensiva effekten av indapamid, men den saluretiska effekten ökar.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4)

Behandlingen är kontraindicerad vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min).

Tiazid och besläktade diuretika ger full effekt endast när njurfunktionen är normal eller endast lätt nedsatt.

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4)

Behandlingen är kontraindicerad vid svårt nedsatt leverfunktion.

Äldre (se avsnitt 4.4)

Hos äldre måste kreatininkoncentrationen i plasma justeras i förhållande till ålder, vikt och kön. Äldre patienter kan behandlas med Natrilix retard 1,5 mg om njurfunktionen är normal eller endast lätt nedsatt.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Natrilix retard 1,5 mg hos barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svårt nedsatt njurfunktion.
- Hepatisk encefalopati eller svårt nedsatt leverfunktion.
- Hypokalemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Om leverfunktionen är nedsatt kan tiazidbesläktade diuretika orsaka hepatisk encefalopati som kan utvecklas till leverkoma, särskilt vid störningar i elektrolytbalansen. Administrering av diuretikumet måste stoppas omedelbart om detta inträffar.

Ljusöverkänslighet

Fall av ljusöverkänslighetsreaktioner har rapporterats med tiazider och tiazidbesläktade diuretika (se avsnitt 4.8). Om en ljusöverkänslighetsreaktion inträffar under behandlingen rekommenderas det att behandlingen avbryts. Om återinsättande av diuretikumet anses nödvändigt, rekommenderas det att utsatta områden skyddas mot sol eller artificiellt UVA-ljus.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

- **Vätske- och elektrolytbalans**

- Natriumkoncentration i plasma

Natriumkoncentrationen ska mätas innan behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingen. Minskningen av natriumkoncentrationen i plasma kan till en början vara asymtomatisk och regelbunden övervakning är därför nödvändig. Äldre och cirrotiska patienter ska övervakas mer frekvent (se avsnitt 4.8 och 4.9). Alla diuretika kan orsaka hyponatremi, vilket ibland kan ha mycket allvarliga konsekvenser. Hyponatremi med hypovolemi kan orsaka dehydrering och ortostatisk hypotoni. Samtidig förlust av kloridjoner kan leda till sekundär kompensatorisk metabolisk alkalos: incidensen och svårighetsgraden av denna effekt är liten.

- Kaliumkoncentration i plasma

Kaliumbrist med hypokalemi är den viktigaste risken vid användning av tiazid och besläktade diuretika. Hypokalemi kan orsaka muskelstörningar. Fall av rabdomyolys har rapporterats, främst i samband med svår hypokalemi. Risken för utveckling av hypokalemi (< 3,4 mmol/l) måste förhindras hos vissa högriskgrupper inklusive äldre, undernärda patienter och/eller patienter som tar flera läkemedel, cirrotiska patienter med ödem och ascites samt patienter med kranskärslsjukdom och hjärtsvikt. I dessa situationer ökar hypokalemi hjärtoxiciteten hos digitalispreparat och risken för arytmier.

Personer med långt QT-intervall är också i riskzonen, oavsett om förlängningen är medfödd eller iatrogen. Hypokalemi och bradykardi är predisponerande faktorer för uppkomst av svåra arytmier, i synnerhet potentiellt dödlig torsades de pointes.

Mer frekvent övervakning av kaliumkoncentrationen i plasma är nödvändigt i alla situationer som anges ovan. Den första mätningen av kaliumkoncentrationen i plasma ska utföras under den första veckan efter behandlingsstart.

Konstaterad hypokalemi måste korrigeras. Hypokalemi som påträffas i samband med låg magnesiumhalt i serum kan vara refraktär mot behandling om inte serummagnesium korrigeras.

- Magnesiumkoncentration i plasma

Tiazider och besläktade diuretika inklusive indapamid har visat ökad utsöndring av magnesium via urinen, vilket kan resultera i hypomagnesemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

- Kalciumkoncentration i plasma

Tiazid och besläktade diuretika kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och orsaka en lätt och övergående ökning av kalciumkoncentrationen i plasma. Påtaglig hyperkalcemi kan bero på tidigare oupptäckt hyperparatyreos.

Behandlingen ska avbrytas innan paratyreoideafunktionen undersöks.

- **Blodglukos**

Övervakning av blodglukos är viktigt hos patienter med diabetes, särskilt i närvaro av hypokalemi.

- **Urinsyra**

Benägenheten för giktanfall kan öka hos patienter med hyperurikemi.

- **Njurfunktion och diuretika**

Tiazid och besläktade diuretika ger full effekt endast när njurfunktionen är normal eller endast lätt nedsatt (kreatininkoncentration i plasma under 25 mg/l, dvs. 220 mikromol/l hos vuxna). Hos äldre måste kreatininkoncentrationen i plasma justeras i förhållande till ålder, vikt och kön.

Diuretika kan i början av behandlingen orsaka hypovolemi på grund av förlust av vatten och natrium, vilket orsakar en minskning av glomerulär filtration. Detta kan leda till en ökning av blodurea och plasmakreatinin. Denna övergående funktionella njurinsufficiens har ingen betydelse hos personer med normal njurfunktion, men kan förvärra befintlig njurinsufficiens.

- **Idrottare**

Idrottare bör notera att detta läkemedel innehåller en läkemedelssubstans som kan ge ett positivt resultat i dopingtest.

- **Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom**

Sulfonamider eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i koroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom några timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Den primära åtgärden är att avbryta behandlingen så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerbart. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan innefatta sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som inte rekommenderas

Litium

Ökad litiumkoncentration i plasma med tecken på överdosering, som vid saltfri diet (minskad utsöndring av litium i urinen). Om användning av diuretika är nödvändigt ska litiumkoncentrationen i plasma övervakas noga och dosen justeras.

Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

Läkemedel som orsakar torsades de pointes såsom men inte begränsat till:

- klass Ia antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretylium)
- vissa antipsykotiska medel:

fentiaziner (t.ex. klorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoroperazin)

benzamider (t.ex. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid)

butyrofenoner (t.ex. droperidol, haloperidol)

övriga antipsykotiska medel (t.ex. pimozid)

övriga substanser: (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacina, moxifloxacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin).

Ökad risk för ventrikulär arytm, särskilt torsades de pointes (hypokalemi är en riskfaktor).

Övervaka patienten för hypokalemi och korrigeras om nödvändigt innan denna kombination sätts in. Övervaka klinisk status, serumelektrolyter och EKG.

Använd substanser som inte orsakar torsades de pointes i närvaro av hypokalemi.

NSAID (systemisk användning) inklusive COX-2-selektiva hämmare, acetylsalicylsyra i hög dos (≥ 3 g/dag)

Eventuell minskning av den blodtryckssänkande effekten av indapamid.

Risk för akut nedsatt njurfunktion hos dehydrerade patienter (minskad glomerulär filtration). Hydrera patienten och övervaka njurfunktionen i början av behandlingen.

Angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare)

Risk för plötslig hypotoni och/eller akut njurinsufficiens när behandling med en ACE-hämmare påbörjas hos patienter med befintlig natriumbrist (särskilt hos patienter med njurartärstenos).

Vid högt blodtryck, när tidigare diuretisk behandling har orsakat natriumbrist, är det nödvändigt:

- att antingen avbryta den diuretiska behandlingen 3 dagar innan behandling med ACE-hämmaren påbörjas, och vid behov fortsätta med ett hypokalemiskt diuretikum

- eller att ge en låg startdos av ACE-hämmaren och öka dosen gradvis.

Vid kongestiv hjärtsvikt ska behandling med en ACE-hämmare påbörjas med en mycket låg dos, eventuellt efter dosminskning av samtidigt administrerat hypokalemiskt diuretikum.

I samtliga fall ska njurfunktionen (plasmakreatinin) övervakas under de första veckorna av behandling med en ACE-hämmare.

Andra ämnen som orsakar hypokalemi: amfotericin B (i.v.), gluk- och mineralkortikoider (systemisk användning), tetrakosaktid, tarmstimulerande laxermedel

Ökad risk för hypokalemi (additiv effekt).

Övervakning av kaliumkoncentrationen i plasma och korrigering om nödvändigt. Ska beaktas särskilt vid samtidig behandling med digitalis. Använd icke-tarmstimulerande laxermedel.

Baklofen

Ökad blodtryckssänkande effekt.

Hydrera patienten, övervaka njurfunktionen i början av behandlingen.

Digitalispreparat

Hypokalemi och/eller hypomagnesemi predisponerar för de toxiska effekterna av digitalis.

Övervakning av plasmakalium, plasmamagnesium och EKG rekommenderas och vid behov ska behandlingen ändras.

Kombinationer som kräver särskild försiktighet

Allopurinol

Samtidig behandling med indapamid kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Kombinationer som bör beaktas

Kaliumsparande diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren)

Även om kombinerad användning är befogad hos vissa patienter kan hypokalemi eller hyperkalemi ändå förekomma (särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller diabetes). Kaliumkoncentrationen i plasma och EKG ska övervakas och behandlingen justeras enligt behov.

Metformin

Det finns en ökad risk för metformininducerad mjölksyraacidosis orsakad av eventuell funktionell njurfunktionsnedsättning kopplad till diuretika och särskilt loopdiuretika. Använd inte metformin om koncentrationen av kreatinin i plasma överstiger 15 mg/l (135 mikromol/l) hos män och 12 mg/l (110 mikromol/l) hos kvinnor.

Joderade kontrastmedel

I samband med dehydrering orsakad av diuretika finns det en ökad risk för akut nedsatt njurfunktion, särskilt vid användning av höga doser av joderade kontrastmedel.

Rehydrering före administrering av det joderade kontrastmedlet.

Imipraminliknande antidepressiva läkemedel, neuroleptika

Blodtryckssänkande effekt och ökad risk för ortostatisk hypotoni (additiv effekt).

Kalcium (salter)

Risk för hyperkalcemi till följd av minskad exkretion av kalcium i urinen.

Ciklosporin, takrolimus

Risk för ökad kreatininkoncentration i plasma utan någon förändring i cirkulerande ciklosporinkoncentrationer, också utan vätske-/natriumbrist.

Kortikosteroider, tetrakosaktid (systemisk användning)

Minskad blodtryckssänkande effekt (ansamling av vätska/natrium orsakad av kortikosteroider).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av indapamid i gravida kvinnor. Långvarig exponering för tiazid under graviditetens tredje trimester kan minska moderns plasmavolym och uteroplacentalt blodflöde, vilket kan orsaka fetoplacental ischemi och tillväxthämning.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av indapamid under graviditet.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om indapamid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Överkänslighet mot sulfonamidderivat samt hypokalemi kan förekomma. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Indapamid är nära besläktat med tiaziddiuretika som har förknippats med minskad eller till och med hämmad mjölkutsöndring under amning.

Indapamid rekommenderas inte under amning.

Fertilitet

Reproduktionstoxikologiska studier visade inga effekter på fertilitet hos hon- eller hanrättor (se avsnitt 5.3). Det förväntas inga effekter på fertilitet hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Indapamid påverkar inte vaksamhet, men i enstaka fall kan olika reaktioner i samband med sänkning av blodtrycket förekomma, särskilt i början av behandlingen eller när ett annat antihypertensivt medel läggs till.

Till följd av detta kan förmågan att framföra fordon eller använda maskiner försämrats.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är hypokalemi, överkänslighetsreaktioner, huvudsakligen kutana, hos personer predisponerade för allergiska och astmatiska reaktioner och makulopapulära utslag.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats under behandling med indapamid, ordnade enligt frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($\geq 1/100\ 000$, $< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-organsystem	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Agranulocytos	Mycket sällsynta
	Aplastisk anemi	Mycket sällsynta
	Hemolytisk anemi	Mycket sällsynta
	Leukopeni	Mycket sällsynta
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi (se avsnitt 4.4)	Vanliga
	Hyponatremi (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
	Hypokloremi	Sällsynta
	Hypomagnesemi	Sällsynta
	Hyperkalcemi	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Vertigo	Sällsynta
	Trötthet	Sällsynta
	Huvudvärk	Sällsynta
	Parestesi	Sällsynta
	Svimning	Ingen känd frekvens
Ögon	Myopi	Ingen känd frekvens
	Dimsyn	Ingen känd frekvens
	Synnedstättning	Ingen känd frekvens
	Akut trångvinkelglaukom	Ingen känd frekvens
	Koroidal effusion	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Arytmi	Mycket sällsynta

MedDRA-organsystem	Biverkningar	Frekvens
	Torsades de pointes (eventuellt fatal) (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypotoni	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Kräkningar	Mindre vanliga
	Illamående	Sällsynta
	Förstoppning	Sällsynta
	Muntorrhet	Sällsynta
	Pankreatit	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar	Onormal leverfunktion	Mycket sällsynta
	Risk för uppkomst av hepatisk encefalopati i samband med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4)	Ingen känd frekvens
	Hepatit	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Överkänslighetsreaktioner	Vanliga
	Makulopapulära utslag	Vanliga
	Purpura	Mindre vanliga
	Angioödem	Mycket sällsynta
	Urtikaria	Mycket sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys	Mycket sällsynta
	Stevens-Johnsons syndrom	Mycket sällsynta
	Eventuell försämring av befintlig akut disseminerad lupus erythematosus	Ingen känd frekvens
	Ljusöverkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer	Ingen känd frekvens
	Muskelsvaghet	Ingen känd frekvens
	Myalgi	Ingen känd frekvens
	Rabdomyolys	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	Mindre vanliga
Undersökningar	Förlängd QT-tid på elektrokardiogram (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Ingen känd frekvens
	Ökad koncentration av glukos i blodet (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
	Ökad koncentration av urinsyra i blodet (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
	Förhöjda leverenzymmer	Ingen känd frekvens

Beskrivning av utvalda biverkningar

Under fas II och III-studier där indapamid 1,5 mg och 2,5 mg jämfördes, visade plasmakaliumanalys en dosberoende effekt av indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: Plasmakalium <3,4 mmol/l observerades hos 10 % av patienterna och <3,2 mmol/l hos 4 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Plasmakalium <3,4 mmol/l observerades hos 25 % av patienterna och <3,2 mmol/l hos 10 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,41 mmol/l.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Det har visats att indapamid inte orsakar någon toxicitet vid doser upp till 40 mg, vilket är 27 gånger den terapeutiska dosen.

Tecken på akut förgiftning är framför allt störningar i vätske- och elektrolytbalansen (hyponatremi, hypokalemi). Kliniskt kan det förekomma illamående, kräkningar, hypotoni, kramper, vertigo, dåsighet, förvirring, polyuri eller oliguri eller till och med anuri (på grund av hypovolemi).

Behandling

Initiala åtgärder omfattar snabb eliminering av den intagna substansen genom magsköljning och/eller administrering av aktivt kol, följt av normalisering av vätske- och elektrolytbalansen på en specialiserad inrättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sulfonamider, ATC-kod: C 03 BA 11

Verkningsmekanism

Indapamid är ett sulfonamidderivat med en indolring, farmakologiskt besläktad med tiaziddiuretika, som verkar genom att hämma reabsorptionen av natrium i det kortikala utspäddande segmentet. Det ökar utsöndringen av natrium och klorid i urinen, och i mindre utsträckning även utsöndringen av kalium och magnesium, vilket resulterar i ökad urinproduktion och antihypertensiv effekt.

Farmakodynamiska effekter

Fas II- och III-studier med monoterapi har visat att den antihypertensiva effekten varar i 24 timmar. Denna effekt ses redan vid doser med svag diuretisk effekt.

Indapamids antihypertensiva effekt är relaterad till en förbättring av arteriell compliance och en minskning av arteriell och total perifer resistans.

Indapamid minskar hypertrofi i vänsterkammare.

Tiazid och besläktade diuretika har en viss dosnivå varefter den terapeutiska effekten inte längre ökar trots att biverkningarna fortsätter att öka. Dosen ska inte ökas om behandlingseffekt inte uppnås.

Vid kortvarig, medellång och långvarig användning hos hypertoni-patienter har det också visats att indapamid:

- inte stör lipidmetabolismen: triglycerider, LDL-kolesterol eller HDL-kolesterol
- inte stör kolhydratmetabolismen ens hos hypertoni-patienter med diabetes.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Indapamid 1,5 mg tillhandahålls som en depotformulering som baseras på ett matrisystem där läkemedels-substansen är dispergerad i en stöds-substans som möjliggör fördröjd frisättning av indapamid.

Absorption

Indapamid som frisätts från produkten absorberas snabbt och fullständigt via mag-tarmkanalen.

Intag av föda ökar absorptions-hastigheten något, men påverkar inte mängden absorberat läkemedel.

Maximal koncentration i serum uppnås cirka 12 timmar efter intag av en enkeldos och vid upprepad administrering minskar variationen i serumkoncentrationen mellan två doser. Det förekommer intraindividuell variation.

Distribution

79 % av indapamid är bundet till plasmaproteiner.

Halveringstiden för eliminering i plasma är 14–24 timmar (i genomsnitt 18 timmar).

Steady state uppnås efter 7 dagar.

Upprepad administrering leder inte till ackumulering.

Metabolism

Eliminering sker huvudsakligen via urinen (70 % av dosen) och avföringen (22 %) i form av inaktiva metaboliter.

Högriskgrupper

De farmakokinetiska parametrarna är oförändrade hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Indapamid har gett negativa resultat i tester avseende mutagena och karcinogena egenskaper.

Vid de högsta doserna som administrerats oralt till olika djurarter (40 till 8 000 gånger den terapeutiska dosen) har en förstärkning av indapamids diuretiska egenskaper observerats. De viktigaste förgiftningssymtomen vid akuta toxicitetsstudier med indapamid administrerat intravenöst eller intraperitonealt var relaterade till den farmakologiska effekten av indapamid, dvs. bradypné och perifer vasodilation.

Reproduktionstoxikologiska studier visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet. Fertiliteten försämrades varken hos han- eller honrättor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablett

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Povidon

Filmdragering

Glycerol

Hypromellos

Makrogol 6 000

Magnesiumstearat

Titandioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tabletter i blisterförpackningar (PVC/aluminium).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex - Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12124

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

20.11.1995

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.11.2021