

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Natrilix 2,5 mg tabletti.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg indapamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 59,25 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, halk. n. 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenpainetauti, joko monoterapiana tai osana yhdistelmähoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

1 tabletti aamuisin suun kautta pureskelematta.

Erytispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4):

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

Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit tehoavat täysin vain, jos munuaisten toiminta on normaali tai heikentynyt vain vähäisessä määrin.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4):

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville hoito on vasta-aiheista.

Ikäkkäät (ks. kohta 4.4):

Vanhuksilla tämä plasman kreatiiniarvo on suhteutettava ikään, painoon ja sukupuoleen. Natrilix 2,5 mg -hoitoa voidaan antaa vanhuksille, jos heidän munuaistensa toiminta on normaali tai heikentynyt vain vähäisessä määrin.

Pediatriset potilaat:

Natrilix 2,5 mg -valmisteen 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

Maksan toimintahäiriöiden yhteydessä tiatsidien sukuisten diureettien käyttö saattaa aiheuttaa hepaattista enkefalopatiaa, etenkin elektrolyyttihäiriöiden yhteydessä. Tällaisessa tilanteessa diureetin käyttö tulee lopettaa heti.

Valoherkkyys:

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyysreaktio, 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, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukooosi-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. Kaikki diureetit saattavat aiheuttaa hyponatremiaa, joka saattaa joskus johtaa vakaviin seurauksiin. 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).

- Plasman kalium

Kaliumvaje ja hypokalemia ovat tavallisia tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien aiheuttamia haittavaikutuksia. Hypokalemian (< 3,4 mmol/l) kehittyminen tulee estää riskiryhmiin kuuluvilla potilailla, joita ovat vanhukset, 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 digitaalisvalmisteiden 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.

- Plasman kalsium

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

Hoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Veren glukoosipitoisuus

Diabeetikkojen veren glukoosipitoisuuden seuraaminen on tärkeää, varsinkin jos esiintyy hypokalemiaa.

Virtsahappo

Hyperurikeemisilla potilailla kihtikohtausten mahdollisuus saattaa lisääntyä.

Munuaisten toiminta ja diureetit

Tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit ovat tehokkaita vain, jos munuaisten toiminta on normaali tai lievästi heikentynyt (plasman kreatiniini < 25 mg/l eli < 220 µmol/l aikuisilla). Vanhuksilla plasman kreatiinipitoisuus tulee suhteuttaa ikään, painoon ja sukupuoleen.

Diureettihoidon saattama 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. Munuaisten toiminta voi heikentyä edelleen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Urheilijat

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

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:

- ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- eräät psykoosilääkkeet:

fentiatsiinit (klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoriperatsiini), bentsamidit (amisulpiridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi)

butyrofenonit (droperidoli, haloperidoli)

muut: bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini i.v., halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, moksifloksasiini, vinkamiini i.v.

Näiden lääkkeiden yhdistelmissä kammioarytmioiden, erityisesti torsades de pointes -takykardian riski on lisääntynyt (hypokalemia lisää tätä riskiä).

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

Jos potilaalla on hypokalemiaa, käytetään lääkkeitä, jotka eivät aiheuta torsades de pointes -takykardiaa.

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

Indapamidin antihypertensiivinen vaikutus saattaa heikentyä.

Akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski dehydraatioilla potilailla (glomerulaarinen filtraatio vähentynyt). Tällaisessa tilanteessa potilaalle tulee antaa nestehoitoa, ja munuaisten toimintaa on seurattava hoidon alussa.

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjät:

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

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

- lopettaa diureettihoito 3 päivää ennen ACE:n estäjähoidon aloittamista ja jatkaa myöhemmin hypokaleemisella diureetilla mikäli tarpeen

- tai aloittaa hoito pienellä ACE:n estäjäannoksella ja suurentaa annostusta hitaasti.

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ACE:n estäjähoito tulee aloittaa hyvin pienellä annostuksella sen jälkeen kun hypokaleemisen diureetin annostusta on tarvittaessa pienennetty.

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

Muut hypokaleemiaa aiheuttavat yhdisteet: amfoterisiini 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:

Hypokaleemia altistaa digitaalisen toksisille vaikutuksille.

Plasman kaliumpitoisuutta ja EKG:tä tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa hoitoa.

Varovaisuutta edellyttävät lääkeaineyhdistelmät:**Allopurinoli:**

Indapamidin samanaikainen käyttö voi lisätä allopurinolin aiheuttamien yliherkkyysoireiden ilmaantuvuutta.

Muut huomioon otettavat lääkeaineyhdistelmät:**Kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereeni):**

Vaikka yhdistelmäkäyttö on perusteltua tietyille potilaille, heillä saattaa esiintyä hypokaleemiaa tai hyperkaleemiaa (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 kreatiniinipitoisuus ylittää 15 mg/l (135 mikromol/l) miehillä ja 12 mg/l (110 mikromol/l) naisilla.

Jodia sisältävät varjoaineet:

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

Mahdollinen nestevaje on korjattava ennen jodia sisältävien varjoaineiden käyttöä.

Imipramiinin kaltaiset antidepressiivit ja neuroleptit:

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

Kalsiumvalmisteet:

Hyperkalsemian riski kalsiumin vähentyneen virtsaan erittymisen vuoksi.

Siklosporiini, takrolimuusi:

Plasman kreatiniinipitoisuuden 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

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) indapamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Pitkäkestoinen altistuminen tiatsidivalmisteille kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi pienentää äidin plasmatilavuutta sekä heikentää kohdun ja istukan verenkiertoa, mikä voi aiheuttaa iskemiaa sikiölle ja istukkaan sekä kasvun hidastumista.

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

Varmuuden vuoksi Natrilix 2,5 mg -valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa indapamidin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Indapamidi on läheistä sukua tiatsididiureeteille, joiden käyttöön imetyksen aikana on liittynyt maidonerityksen vähenemistä tai jopa estyminen. Yliherkkyyttä sulfonamidijohdannaisille valmisteille ja hypokalemiaa saattaa esiintyä.

Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Natrilix 2,5 mg -valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Lisääntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia naaras- tai urosrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Ei ole odotettavissa ihmisen hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

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 ihon yliherkkyysoireet potilailla, joilla on alttius allergialle ja astmalle sekä makulopapulaarisille ihottumille.

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu hypokalemiaa (plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l) 25 %:lla potilaista ja 10 %:lla potilaista < 3,2 mmol/l 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,41 mmol/l.

Valtaosa kliinistä haittavaikutuksista ja poikkeavista laboratoriolöydöksistä on annoksesta riippuvaisia.

Haittavaikutustaulukko

Indapamidihoidon yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia, jotka 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	Yleisyys
Veri ja imukudos	Agranulosytoosi	Hyvin harvinainen
	Aplastinen anemia	Hyvin harvinainen
	Hemolyyttinen anemia	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalsemia	Hyvin harvinainen
	Kaliumvaje ja hypokalemia ovat erityisen vakavia tietyissä riskiryhmissä (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
	Hyponatremia	Tuntematon
Hermosto	Huimaus	Harvinainen
	Väsytys	Harvinainen
	Päänsärky	Harvinainen
	Parestesiat	Harvinainen
	Pyörtyminen	Tuntematon
Silmät	Myopia	Tuntematon
	Näön hämärtyminen	Tuntematon
	Näön heikkeneminen	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	Tuntematon

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
	maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	
	Hepatiitti	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihon yliherkkyysoireita yleensä potilailla, joilla on alttius allergialle tai astmalle	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 virtsatie	Munuaisten vajaatoiminta	Hyvin harvinainen
Tutkimukset	Elektrokardiogrammin QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Tuntematon
	Verensokeripitoisuuden suureneminen	Tuntematon
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	Tuntematon
	Maksaentsyymiarvojen nousu	Tuntematon

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 40 mg:n annokseen saakka, joka on 27-kertainen annos hoitoannokseen nähden.

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sulfonamidit
ATC-koodi: C03 BA 11

Indapamidi on oraalinen diureettiryhmään kuuluva verenpainelääke. Sen antihypertensiivisen vaikutuksen mekanismia ei täysin tunneta. Sillä on luultavasti sekä renaalisia että ekstrarenaalisia vaikutuksia. Renaalinen vaikutuskohta on distaalisen tubuluksen proksimaalinen segmentti ja Henlen lingon nouseva osa. Natrium- ja kloridi-ioneja erittyy suunnilleen yhtä paljon. Natriumin lisääntynyt kulkeutuminen distaalisen tubuluksen ioninvahtokohtiin lisää kaliumin eritystä. Eläin- ja in vitro -kokeiden perusteella on viitteitä, että indapamidin mahdolliset ekstrarenaaliset vaikutukset voivat johtua vasorelaksaatiosta (mahdollisesti PGI₂:n tuotannon lisääntymisen kautta) ja verisuonten hyperreaktiivisuuden normaalistumisesta. Natrilixin vaikutus on progressiivinen ja vaikka optimaalinen verenpaineen lasku saavutetaan yleensä 4 viikossa, pieni mutta merkityksellinen paineen lasku saattaa tapahtua vielä seuraavien 4-6 viikon aikana. Yli 2,5 mg annoksia ei suositella, sillä ne eivät lisää antihypertensiivistä tehoa mutta kylläkin lisäävät diureettista vaikutusta.

Natrilix voidaan tehokkaasti kombinoida muihin verenpainelääkkeisiin, kuten ACE-estäjään, beetasalpaajaan, metyylidopaan, klonidiiniin, pratsosiiniin tai muihin adrenergisten reseptorien salpaajiin.

Suosittelulla annoksilla indapamidi ei vaikuta triglyseridi-, LDL- tai HDL/LDL -tasoihin eikä tavallisesti verensokeritasoihin diabeetikoillakaan.

Indapamidin on useissa tutkimuksissa osoitettu vähentävän LVH:ta hypertensiivisillä potilailla.

Pieni mutta merkitsevä hypotoninen vaikutus saattaa säilyä jopa kaksi viikkoa Natrilix-hoidon lopettamisen jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Indapamidi imeytyy nopeasti ja täydellisesti oraalisen annostelun jälkeen. Huippupitoisuus saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua.

Indapamidi konsentroituu erytrosyytteihin ja sitoutuu 79 %:sti plasman proteiineihin ja erytrosyytteihin. Suuren rasvaliukoisuutensa vuoksi se kulkeutuu verisuonten seinämiin. Oraalisesta kerta-annoksesta 70 % eliminoituu munuaisten ja 23 % maksan kautta. Suuri osa indapamidista metaboloituu, 7 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 48 tunnin kuluessa annostuksesta. Indapamidin eliminaation (beetavaiheen) puoliintumisaika on noin 15–18 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Indapamidilla tehtyjen mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimusten tulokset ovat osoittautuneet negatiivisiksi.

Akuutit, subakuutit ja krooniseen annosteluun perustuvat toksikologiset tutkimukset ovat osoittaneet indapamidin toksisuuden olevan vähäistä, paitsi että natriureettinen vaikutus lisääntyy suurilla annoksilla, jotka saattavat olla tuhansia kertoja terapeuttisia annoksia suurempia.

Reproduktiotoksisuustutkimuksissa ei havaittu merkkejä embryotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Uros- tai naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, povidoni, magnesiumstearaatti, talkki, titaanidioksidi (E 171), glyseroli, natriumlauryylisulfaatti, valkovaha, hypromelloosi, makrogoli 6000.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

30 ja 90 tablettia PVC/alumiini-läpipainopakkaus.

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)

9789

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. marraskuuta 1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. marraskuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.04.2017

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivulla www.fimea.fi.