

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Indapamide Orion 1,5 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 1,5 mg indapamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi depottabletti sisältää 137 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi tabletti vuorokaudessa, mieluiten aamuisin. Tabletit niellään kokonaisuena, pureskelematta veden kera. Indapamidin verenvainetta alentava vaikutus ei voimistu suuremmilla annoksilla, mutta vaikutus suolaneritykseen voimistuu.

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastaville.

Tiatsididiureetit ja niiden sukusiset diureetit ovat täysin tehokkaita vain silloin, kun munuaisten toiminta on normaali tai vain hieman heikentynyt.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.4)

Iäkkäiden potilaiden plasman kreatiniiniarvot on sovitettava iän, painon ja sukupuolen mukaan.

Iäkkäitä potilaita voi hoitaa Indapamide Orion -depottableteilla, jos heidän munuaisten toiminta on normaali tai vain hieman heikentynyt.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville.

Pediatriset potilaat

Indapamide Orion -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
- maksaperäinen enkefalopatia tai vaikea maksan toiminnan heikkeneminen
- hypokalemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

Jos maksan toiminta on heikentynyt, tiatsidisukuiset diureetit voivat aiheuttaa etenkin elektrolyyttihäiriön yhteydessä, hepaattisen enkefalopatian, joka voi edetä maksakoomaksi.. Jos tällaista esiintyy, diureettien käyttö on lopetettava välittömästi.

Valoyliherkkyys

Tiatsidien ja tiatsidisukuisten diureettien yhteydessä on raportoitu valoyliherkkyyttä (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmaantuu valoyliherkkyyttä, hoito on syytä lopettaa. Jos diureettien käytön aloittaminen uudelleen katsotaan tarpeelliseksi, auringolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

Apuaineet

Indapamide Orion sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Neste- ja elektrolyyttitasapaino

- **Plasman natriumpitoisuus:**
Plasman natriumpitoisuus on mitattava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Plasman natriumpitoisuuden pieneneminen voi olla aluksi oireetonta, joten säännöllinen seuranta on siksi välttämätöntä. Iäkkäiden potilaiden ja kirroosipotilaiden natriumarvoja on seurattava vielä tiheämmin (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 kaliumpitoisuus:**
Kaliumvaje ja siihen liittyvä hypokalemia on tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien merkittävä riski. Hypokalemia voi aiheuttaa lihasten häiriöitä. Rabdomyolysia on raportoitu pääasiassa vaikea-asteisen hypokalemian yhteydessä. Hypokalemian ($< 3,4$ mmol/l) kehittyminen tulee estää tietyillä riskiryhmään kuuluvilla potilailla, kuten iäkkäillä, aliravituilla ja/tai monia lääkkeitä käyttävillä, kirroosipotilailla, joilla on turvotusta ja askitesta, sepelvaltimotautia ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla. Hypokalemia voimistaa tällaisessa tilanteessa digitalis-valmisteiden sydämeen kohdistuvia haittoja ja lisää rytmihäiriöiden vaaraa.

Riskiryhmään kuuluvat myös potilaat, joiden QT-aika on pidentynyt, riippumatta siitä, onko tila synnynnäinen vai kehittynyt se hoidon seurauksena. Hypokalemia ja bradykardia altistavat vakaville arytmioille, varsinkin hengenvaaralliselle kääntyvien kärkien takykardialle (*torsades de pointes*).

Plasman kaliumarvoja on seurattava tiheämmin kaikissa edellä mainituissa tilanteissa. Plasman kaliumarvot on syytä mitata ensimmäisen kerran hoidon alkua seuraavalla viikolla. Hypokalemia on hoidettava, jos se havaitaan. Seerumin pienen magnesiumpitoisuuden yhteydessä havaittu hypokalemia ei välttämättä reagoi hoitoon, ellei seerumin magnesiumpitoisuutta korjata

- Plasman magnesiumpitoisuus:
Tiatsidien ja niiden sukusien diureettien, mukaan lukien indapamidin, on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mistä saattaa seurata hypomagnesemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).
- Plasman kalsiumpitoisuus:
Tiatsidit ja niiden sukusien diureetit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa vähäisen ja ohimenevän plasman kalsiumpitoisuuden suurenemisen. Varsinainen hyperkalsemia saattaa johtua aiemmin toteamattomasta lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Hoito on lopetettava ennen lisäkilpirauhasen toiminnan tutkimista.

Verensokeriarvot

Diabeetikkojen verensokeriarvojen seuranta on tärkeää, etenkin hypokalemian yhteydessä.

Virtsahappo

Hyperurikemiapotilaiden taipumus kihtikohtauksiin voi olla suurentunut.

Munuaisten toiminta ja diureetit

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit ovat täysin tehokkaita vain silloin, kun munuaisten toiminta on normaali tai vain hieman heikentynyt (aikuisten plasman kreatiniiniarvot alle n. 25 mg/l eli 220 µmol/l). Iäkkäiden potilaiden plasman kreatiniiniarvot on sovitettava iän, painon ja sukupuolen mukaan.

Hoidon alussa diureettien aiheuttamasta neste- ja natriumhukasta johtuva hypovolemia aiheuttaa munuaissuodatuksen vähenemistä. Tämä saattaa johtaa veren urea-arvojen ja plasman kreatiniiniarvojen suurenemiseen. Tällaisesta tilapäisestä munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta ei ole haittaa, jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, mutta se voi kuitenkin pahentaa potilaalla ennestään olevaa munuaisten vajaatoimintaa.

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusioon ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita, jotka tyypillisesti ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkehoidon aloittamisesta, ovat äkillisesti heikentynyt näöntarkkuus tai silmäkipu. Hoitamaton ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijaisena hoitona on keskeyttää hydroklooritiatsidihoito mahdollisimman nopeasti. Pikaista lääkehoitoa tai leikkaustoimenpiteitä voidaan harkita, jos silmänsisäinen paine pysyy hallitsemattomana. Ahdaskulmaglaukooman riskitekijöitä voivat olla 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, kuten suolattoman ruokavalion yhteydessä (litiumin erittyminen virtsaan vähenee). Jos diureettien käyttö on kuitenkin välttämätöntä, plasman litiumarvoja on seurattava tarkoin ja annosta on tarvittaessa muutettava.

Varovaisuutta edellyttäviä yhdistelmiä

Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet, joita ovat mm.

- luokan Ia rytmihäiriölääkkeet (kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi, bretylium)
- tietyt antipsykootit:
 - o fentiatsiinit (klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoperatsiini), bentsamidit (amisulpridi, sulpridi, sultopridi, tiapridi) butyrofenonit (droperidoli, haloperidoli)
 - o muut psykoosilääkkeet (esim. pimotsidi)
 - o muut: bepridiili, sisapridi, difemaniili, laskimoon annettava erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, moksifloksasiini, laskimoon annettava vinkamiini, metadoni, astemitsoli, terfenadiini.

Kammioperäisten rytmihäiriöiden, etenkin kääntyvien kärkien takykardian (*torsades de pointes*) riski on lisääntynyt (hypokalemia on riskitekijä).

Hypokalemiaa on seurattava ja se on tarvittaessa korjattava ennen tämän lääkeyhdistelmän käytön aloittamista. Kliininen, plasman elektrolyyttien ja EKG:n seuranta.

Jos potilaalla on hypokalemia, on käytettävä lääkkeitä, jotka eivät aiheuta kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*).

Systeemisesti käytetyt tulehduskipulääkkeet (NSAID) myös COX-2-selektiiviset estäjät, suuret salisyylihappoannokset (≥ 3 g/vrk)

Indapamidin verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä.

Nestehukasta kärsivillä potilailla on äkillisen munuaisten vajaatoiminnan vaara (glomerulussuodatus heikkenee). Potilasta on nesteytettävä ja munuaisten toimintaa on seurattava hoitoa aloitettaessa.

Angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät

Äkillisen hypotension ja/tai äkillisen munuaisten vajaatoiminnan vaara aloitettaessa ACE:n estäjähoitoa potilaalle, jolla on natriumvaje (etenkin munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla).

Verenpainepotilailla, joilla aiempi diureettihoito on aiheuttanut natriumvajeen, on tärkeää:

- joko lopettaa diureettihoito kolmeksi vuorokaudeksi ennen ACE:n estäjähoidon aloittamista ja aloittaa hypokalemiaa aiheuttava diureetti uudestaan, jos se on tarpeen
- tai aloittaa ACE:n estäjähoito aluksi pienillä annoksilla ja suurentaa annosta vähitellen.

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, hoito ACE:n estäjillä aloitetaan hyvin pienellä annoksella sen jälkeen kun hypokalemiaa aiheuttavan diureetin annosta on tarvittaessa pienennetty.

Kaikissa näissä tapauksissa munuaisten toimintaa (plasman kreatiniiniarvoja) on seurattava ACE:n estäjällä annettavan hoidon ensimmäisinä viikkoina.

Muut hypokalemiaa aiheuttavat yhdisteet: amfoterisiini B (laskimoon annettuna), glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systeemisesti annettuina) tetrakosaktidi, suolta stimuloivat laksatiivit
Hypokalemian riski on suurentunut (additiivinen vaikutus).

Plasman kaliumarvoja on seurattava ja ne on tarvittaessa korjattava. Tämä on huomioitava etenkin samanaikaisen digitalishoidon yhteydessä. Laksatiivina on käytettävä valmistetta, joka ei stimuloi suolta.

Baklofeeni

Verenpainetta alentava vaikutus voimistuu.

Potilasta on nesteytettävä ja munuaisten toimintaa on seurattava hoitoa aloitettaessa.

Digitalisvalmisteet

Hypokalemia ja/tai hypomagnesemia altistavat digitaalisen toksisille vaikutuksille.

Plasman kaliumpitoisuutta, magnesiumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja hoitoa on tarvittaessa muutettava.

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Allopurinoli

Samanaikainen indapamidihoito voi lisätä yliherkkyysoireita allopurinolille.

Yhdistelmät, jotka on huomioitava

Kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereeni)

Vaikka yhdistelmäkäyttö on perusteltua joillekin potilaille, heillä saattaa siitä huolimatta esiintyä hypokalemiaa tai hyperkalemiaa (etenkin jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta tai diabetes). Plasman kaliumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja hoitoa on tarvittaessa harkittava uudelleen.

Metformiini

Metformiinista johtuvan maitohappoasidoosin vaara suurenee, koska diureetteihin ja etenkin loop-diureetteihin liittyy munuaisten toiminnallisen vajaatoiminnan mahdollisuus. Metformiinia ei saa käyttää, jos plasman kreatiniiniarvot ylittävät 15 mg/l (135 µmol/l) miehillä ja 12 mg/l (110 µmol/l) naisilla.

Jodia sisältävä varjoaine

Jos potilaalla on diureeteista johtuva nestevaje, äkillisen munuaisten vajaatoiminnan vaara on suurentunut, etenkin jos potilas saa suuria annoksia jodia sisältävää varjoainetta. Potilaalle on annettava nesteytystä ennen jodia sisältävän yhdisteen antamista.

Imipramiinin kaltaiset masennuslääkkeet ja neuroleptit

Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension riskin suureneminen (additiivinen vaikutus).

Kalsium(suolat)

Hyperkalsemian riski, joka aiheutuu heikentyneestä kalsiumin eliminaatiosta virtsaan.

Siklosporiini, takrolimuusi

Plasman kreatiniiniarvojen suurentumisen vaara siklosporiinipitoisuuden säilyessä muuttumattomana myös silloin, kun potilaalla ei ole neste- tai natriumvajetta.

Kortikosteroidit, tetrakosaktidi (systemisesti annettuina)

Verenpainetta alentavan vaikutuksen heikentyminen (kortikosteroidien aiheuttama nesteen/natriumin kertyminen elimistöön).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Indapamidin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja tai on vähän tietoja (alle 300 raskauden lopputulos). Pitkäkestoinen tiatsidialtistus 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).

Varotoimenä 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 koneidenkäyttökykyyn

Indapamidi ei heikennä vireystilaa, mutta yksittäisissä tapauksissa saattaa esiintyä verenpaineeseen liittyviä erilaisia reaktioita, etenkin hoidon alussa tai jos hoitoon lisätään toinen verenpainetta alentava lääkeaine. Ajokyky tai koneidenkäyttökyky voivat tällöin heiketä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat hypokalemia, ihon yliherkkyysoireet potilailla, joilla on alttius allergialle ja astmalle sekä makulopapulaarisille ihottumille.

Haittavaikutustaulukko

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

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden 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 ravitsemus	Hypokalemia (ks. kohta 4.4)	Yleinen
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
	Hypokloremia	Harvinainen
	Hypomagnesemia	Harvinainen
	Hyperkalsemia	Hyvin harvinainen
Hermosto	Kiertohuimaus (vertigo)	Harvinainen
	Väsytys	Harvinainen
	Päänsärky	Harvinainen
	Parestesiat	Harvinainen
	Pyörtäminen	Tuntematon

MedDRA- elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Silmät	Myopia	Tuntematon
	Näön sumeneminen	Tuntematon
	Näkökyvyn heikentyminen	Tuntematon
	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	Tuntematon
	Silmän suonikalvon effuusio	Tuntematon
Sydän	Rytmihäiriöt	Hyvin harvinainen
	<i>Torsade de pointes</i> -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
Iho ja ihonalainen kudος	Yliherkkyyssreaktiot	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 (<i>lupus erythematosus disseminatus</i>) paheneminen	Tuntematon
	Valoyliherkkyyssreaktiot (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmit	Tuntematon
	Lihasjeikkous	Tuntematon
	Lihaskipu	Tuntematon
	Rabdomyolyysi	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Hyvin harvinainen
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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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

Indapamidin käytön yhteydessä ei ole esiintynyt toksisuutta, kun annokset ovat olleet enintään 40 mg eli 27-kertaiset hoitoannokseen nähden. Äkillisen myrkytyksen merkit ilmaantuvat kaiken tyypisinä neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöinä (hyponatremia, hypokalemia). Kliinisesti voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua, hypotensiota, lihaskouristuksia, huimausta (vertigo), uneliaisuutta, sekavuutta, runsasvirtaisuutta tai vähävirtaisuutta, joka voi kehittyä myös anuriaksi (hypovolemian seurauksena).

Hoito

Ensihoitotoimenpiteenä on poistettava nieltä lääkeaine elimistöstä nopeasti mahahuuhtelun ja/tai lääkehiilen annon avulla, minkä jälkeen neste-/elektrolyyttitasapaino palautetaan normaaliksi siihen erikoistuneessa hoitoyksikössä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diureetit, Sulfonamidit, ATC-koodi: C03BA11.

Vaikutusmekanismi

Indapamidi on indolirenkaan sisältävä, farmakologisesti tiatsididiureeteille sukua oleva sulfonamidijohdos, joka vaikuttaa estämällä natriumin reabsorptiota tubulusten kortikaalisissa osissa. Se lisää natriumin ja kloridien erittymistä virtsaan sekä vähäisemmässä määrin kaliumin ja magnesiumin erittymistä lisäten siten virtsan muodostumista ja alentaen verenpainetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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 voimistu enää tietyn annostason jälkeen, mutta haittavaikutuksen lisääntyvät edelleen. Annostusta ei saa siksi suurentaa suositeltua suuremmaksi, jos hoito ei tehoa.

Lisäksi on osoitettu, että verenpainetautia sairastaville annettu lyhytkestoinen, keskipitkä ja pitkäkestoinen indapamidihoito:

- ei häiritse lipidiaineenvaihduntaa: triglyseridit, LDL- ja HDL-kolesteroli
- ei heikennä hiilihydraattiaineenvaihduntaa edes diabetesta sairastavilla verenpainetautipotilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Indapamidi 1,5 mg on matriisirakenteinen depottabletti, josta lääkeaine vapautuu hitaasti, ja indapamidin vaikutus on siten pitkäkestoinen.

Imeytyminen

Vapautunut indapamidi imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti.

Ruokailu nopeuttaa imeytymistä hieman, mutta ei vaikuta imeytyvän lääkeaineen määrään.

Huippupitoisuus saavutetaan noin 12 tunnissa kerta-annoksen ottamisen jälkeen. Toistuva anto vähentää pitoisuusvaihteluja seerumissa kahden annoksen välillä. Yksilöiden välillä esiintyy vaihtelua.

Jakautuminen

Indapamidista sitoutuu plasman proteiineihin 79 %.

Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on 14-24 tuntia (keskimäärin 18 tuntia).

Vakaa tila saavutetaan 7 vuorokauden jälkeen.

Toistuvasta annosta ei seuraa lääkeaineen kertymistä elimistöön.

Biotransformaatio

Lääkeaine eliminoituu pääasiassa virtsan (70 % annoksesta) ja ulosteiden (22 %) kautta inaktiivisina metaboliitteina.

Riskiryhmät

Farmakokineettiset parametrit eivät muutu munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Indapamidilla tehdyt mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset ovat osoittautuneet negatiivisiksi. Eri eläinlajeille oraalisesti annetut suurimmat annokset (40-8 000 kertaa hoitoannoksia suuremmat) ovat osoittaneet indapamidin diureettisten vaikutusten voimistuvan. Akuuttia toksisuutta selvittävissä kokeissa, joissa indapamidia on annettu laskimoon tai vatsaonteloon, tärkeimmät myrkytysoireet ovat liittyneet indapamidin farmakologisiin vaikutuksiin, kuten hengityksen hidastuminen ja perifeerinen vasodilataatio.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu sikiötoksisuutta eikä teratogeenisuutta.

Uros- tai naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Hypromelloosi
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30, 60, 90 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/alumiini).
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23530

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.10.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.4.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Indapamide Orion 1,5 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 1,5 mg indapamid.

Hjälpämne med känd effekt

En depottablett innehåller 137 mg laktos (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett.

Vit eller naturvit, rund, bikonvex filmdragerad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertension hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

En tablett per dygn, helst på morgonen. Tabletterna ska sväljas hela, utan att tuggas tillsammans med vatten. Den blodtryckssänkande effekten för indapamid förstärks inte vid högre doser, men effekten på saltutsöndringen förstärks.

Njursvikt (se avsnitt 4.3 och 4.4)

Preparatet får inte ges till patienter med svår njursvikt (kreatininclearance under 30 ml/min).

Tiaziddiuretika och tiazidliknande diuretika uppnår full effekt endast då njurfunktionen är normal eller endast något nedsatt.

Äldre patienter (se avsnitt 4.4)

Hos äldre patienter ska kreatininkoncentrationen i plasma justeras enligt ålder, vikt och kön. Äldre patienter kan behandlas med Indapamide Orion-depottabletter om deras njurfunktion är normal eller endast något nedsatt.

Patienter med leversvikt (se avsnitt 4.3 och 4.4)

Preparatet får inte ges till patienter med svår leversvikt.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Indapamide Orion för barn och ungdomar har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Peroralt.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår njursvikt
- hepatisk encefalopati eller svårt nedsatt leverfunktion
- hypokalemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Om leverns funktion är nedsatt kan tiazidliknande diuretika orsaka hepatisk encefalopati som kan leda till leverkoma, särskilt om patienten har störningar i elektrolytbalansen. Om detta uppkommer ska användningen av diuretika avbrytas omedelbart.

Fotosensitivitet

Fotosensitivitet har rapporterats för tiaziddiuretika och tiazidliknande diuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitet uppkommer under behandlingen ska behandlingen avbrytas. Om det anses nödvändigt att inleda användningen av diuretika på nytt, rekommenderas det att skydda de områden som exponeras för solljus eller artificiell UVA-strålning.

Hjälpämnen

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

Försiktighetsåtgärder vid användning

Vätske- och elektrolytbalans

- Natriumkoncentrationen i plasma:
Natriumkoncentrationen i plasma ska mätas innan behandlingen inleds och med jämna mellanrum under behandlingen. En sänkning av natriumkoncentrationen i plasma kan till en början vara asymtomatisk och därmed är regelbunden uppföljning nödvändig. Natriumvärden ska följas ännu oftare hos äldre patienter och cirrospatienter (se avsnitt 4.8 och 4.9). All diuretikabehandling kan orsaka hyponatremi som ibland kan ha mycket allvarliga följder. Hyponatremi och hypovolemi kan orsaka uttorkning och ortostatisk hypotoni. Samtidig förlust av kloridjoner kan orsaka sekundär kompenserande metabolisk alkalos: förekomsten och graden av denna effekt är liten.
- Kaliumkoncentrationen i plasma:
Tiaziddiuretika och tiazidliknande diuretika medför en signifikant risk för kaliumbrist och associerad hypokalemi. Hypokalemi kan orsaka muskelstörningar. Rabdomyolys har rapporterats ofta i samband med svår hypokalemi. Utvecklingen av hypokalemi ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) ska förhindras hos vissa patienter som tillhör riskgruppen, såsom äldre patienter, undernärda och/eller patienter som använder flera läkemedel, cirrospatienter, patienter med ödem och ascites samt hos patienter med kranskärlssjukdom och hjärtsvikt. I dessa fall förstärker hypokalemi skadliga effekter på hjärtat som orsakas av digitalis-preparat och ökar risken för arytmier.

Patienter med förlängt QT-intervall tillhör också riskgruppen oavsett om tillståndet är medfött eller iatrogen. Hypokalemi och bradykardi ökar risken för allvarliga arytmier, särskilt *torsades de pointes*, som kan vara dödlig.

Kaliumkoncentrationen i plasma ska i alla dessa ovan nämnda fall följas mer frekvent. Den första mätningen av kaliumkoncentrationen i plasma ska utföras under den första veckan efter att behandlingen har inletts.

Hypokalemi ska behandlas om det upptäcks. Hypokalemi som påträffas i samband med låg magnesiumhalt i serum kan vara refraktär mot behandling om inte serummagnesium korrigeras.

- **Plasamagnesium:**
Tiazider och besläktade diuretika inklusive indapamid har visat ökad utsöndring av magnesium via urinen, vilket kan resultera i hypomagneseми (se avsnitt 4.5 och 4.8).
- **Kalciumkoncentrationen i plasma:**
Tiaziddiuretika och tiazidliknande diuretika kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och kan orsaka en liten och övergående förhöjning av kalciumkoncentrationen i plasma. Egentlig hyperkalemi kan bero på tidigare odiagnostiserad hyperparatyreoidism. Behandlingen ska avbrytas innan bisköldkörtelfunktionen undersöks.

Blodsockernivå

Övervakning av blodsockernivån hos diabetiker är viktigt, särskilt vid hypokalemi.

Urinsyra

Patienter med hyperurikemi kan ha en ökad benägenhet för giktanfall.

Njurfunktion och diuretika

Tiaziddiuretika och tiazidliknande diuretika uppnår full effekt endast då njurfunktionen är normal eller endast något nedsatt (kreatininnivåer i plasma under ca 25 mg/l d.v.s. 220 µmol/l hos vuxna). Hos äldre patienter ska kreatininkoncentrationen i plasma justeras enligt ålder, vikt och kön.

I början av behandlingen kan diuretika orsaka hypovolemi till följd av vätske- och natriumbristen. Detta orsakar en minskad glomerulär filtration vilket kan leda till förhöjda ureavärden i blodet och förhöjda kreatininkoncentrationer i plasma. Denna övergående funktionella njursvikt har ingen negativ inverkan hos patienter med normal njurfunktion, men kan dock försämra befintlig njursvikt hos patienten.

Koroidal effusion, akut myopati och sekundär trångvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till koroidal effusion med associerad synfältsdefekt, övergående myopati och akut trångvinkelglaukom. Symtom som vanligtvis uppkommer timmar eller veckor efter att behandlingen har inletts är snabbt försämrad synskärpa eller ögonsmärta. Obehandlat trångvinkelglaukom kan leda till permanent förlust av synen. Den primära behandlingen är att avbryta hydroklortiazidbehandlingen så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för trångvinkelglaukom kan vara tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som inte rekommenderas

Litium

Samtidig användning kan höja litiumkoncentrationen i plasma och kan orsaka liknande symtom som vid litiumöverdos, såsom med en saltfattig diet (litiumutsöndringen via urinen reduceras). Om användningen av diuretika ändå är nödvändig ska litiumkoncentrationen i plasma följas noggrant och dosen ska vid behov justeras.

Kombinationer som kräver försiktighet

Läkemedel som orsakar torsades de pointes, däribland

- klass Ia antiarytmika (kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretylium)
- vissa antipsykotika:
 - fentiaziner (klorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), bensamider (amisulprid, sulprid, sultoprid, tiaprid), butyrofenoner (droperidol, haloperidol)
 - övriga antipsykotika (t.ex. pimozid)
 - övriga: bepridil, cisaprid, difemanil, intravenöst erytromycin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, intravenöst vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin.

Risken för kammararytmier, särskilt *torsades de pointes* är förhöjd (hypokalemi är en riskfaktor).

Hypokalemi ska övervakas och vid behov korrigeras innan användningen av denna läkemedelskombination inleds. Klinisk uppföljning av elektrolyter i plasma och EKG.

Om patienten har hypokalemi ska läkemedel användas som inte orsakar *torsades de pointes*.

Systemiskt använda NSAID-läkemedel även COX-2-selektiva hämmare, höga salicylsyradoser (≥ 3 g/dygn)

Den blodtryckssänkande effekten hos indapamid kan försvagas.

Patienter med vätskebrist har risk för akut njursvikt (glomerulära filtrationen försvagas). Patienten ska hydreras och njurfunktionen ska följas då behandlingen inleds.

Angiotensinkonvertas (ACE) hämmare

Risk för akut hypotension och/eller akut njursvikt då behandling med ACE-hämmare inleds hos patienter med natriumbrist (särskilt patienter med njurartärstenos).

Hos hypertensiva patienter där tidigare diuretikabehandling har orsakat natriumbrist är det viktigt:

- att antingen avbryta diuretikabehandlingen i tre dygn innan behandling med ACE-hämmare inleds och vid behov på nytt inleda behandling med diuretikumet som orsakat hypokalemi
- eller att inleda behandlingen med ACE-hämmare med låga doser till en början och höja dosen gradvis.

Hos patienter med kongestiv hjärtsvikt inleds behandling med ACE-hämmare med en mycket låg dos efter att dosen av diuretikumet som orsakar hypokalemi vid behov har reducerats.

Vid alla dessa tillfällen ska njurfunktionen (kreatininvärden i plasma) följas under de första veckorna av behandling med ACE-hämmare.

Andra preparat som inducerar hypokalemi: amfotericin B (intravenöst), glukokortikoider och mineralokortikoider (systemisk administrering), tetrakosaktid, tarmstimulerande laxermedel
Risken för hypokalemi är förhöjd (additiv effekt).

Kaliumnivåer i plasma ska följas och vid behov ska de korrigeras. Detta ska särskilt beaktas vid samtidig digitalisbehandling. Icke-stimulerande laxermedel ska användas.

Baklofen

Den blodtryckssänkande effekten förstärks.

Patienten ska hydreras och njurfunktionen ska följas då behandlingen inleds.

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.

Samtidig användning som kräver viss försiktighet

Allopurinol

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

Kombinationer som ska observeras

Kaliumsparande diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren)

Även om kombinationsbehandling är befogat hos vissa patienter, kan de trots detta utveckla hypokalemi eller hyperkalemi (särskilt hos patienter med njursvikt eller diabetes). Kaliumkoncentrationen i plasma och EKG ska följas och behandlingen ska vid behov omprövas.

Metformin

Risken för metformininducerad laktatacidos ökar, eftersom diuretika och särskilt loop-diuretika är förknippade med eventuell funktionell njursvikt. Metformin ska inte användas om kreatininnivån i plasma överstiger 15 mg/l (135 µmol/l) hos män och 12 mg/l (110 µmol/l) hos kvinnor.

Kontrastmedel som innehåller jod

Om patienten har vätskebrist på grund av diuretika är risken för akut njursvikt förhöjd, särskilt om patienten får höga doser av kontrastmedel som innehåller jod. Patienten ska ges vätskebehandling innan den joderade föreningen administreras.

Imipraminliknande antidepressiva och neuroleptika

Förstärkt blodtryckssänkande effekt och ökad risk för ortostatisk hypotension (additiv effekt).

Kalcium (salter)

Risk för hyperkalcemi, på grund av minskad utsöndring av kalcium i urinen.

Ciklosporin, takrolimus

Risk för förhöjda kreatininnivåer då ciklosporinkoncentrationen förblir oförändrad, även när patienten inte har vätske- eller natriumbrist.

Kortikosteroider, tetrakosaktid (systemisk administrering)

Försämrad blodtryckssänkande effekt (vätske- och natriumretention i kroppen på grund av kortikosteroider).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditetsresultat) gällande användning av indapamid hos gravida kvinnor. Långvarig exponering av tiazider under graviditetens tredje trimestern kan reducera moderns plasmavolym såväl som det uteroplacentära blodflödet, vilket kan orsaka feto-placentär ischemi och risk för tillväxthämning.

Ingen direkt eller indirekt reproduktionstoxicitet observerades i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika indapamid under graviditet.

Amning

Det finns otillräcklig information om utsöndring av indapamid/metaboliter i bröstmjolk. Överkänslighet mot sulfonamidderivat och hypokalemi kan uppstå. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

Indapamid är nära besläktat med tiaziddiuretika som associeras med en minskning eller upphörande av mjölksekretion under amning.

Indapamid rekommenderas inte under amning.

Fertilitet

Reproduktionstoxicitetsstudier visade ingen påverkan på fertiliteten hos hon-och hanrättor (se avsnitt 5.3). Ingen påverkan på människans fertilitet förväntas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Indapamid försämrar inte vakenheten, med i vissa enstaka fall kan olika reaktioner förknippade med blodtrycket förekomma, särskilt i början av behandlingen eller då ett annat blodtryckssänkande medel läggs till i behandlingen. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan då försvagas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är hypokalemi, överkänslighetsreaktioner, huvudsakligen dermatologiska, hos personer med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner och makulopapulösa hudutslag.

Biverkningstabell

Följande biverkningar har observerats under behandling med indapamid och ordnas enligt följande 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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-organsystem	Biverkning	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	Yrsel (vertigo)	Sällsynta
	Trötthet	Sällsynta
	Huvudvärk	Sällsynta
	Parestesier	Sällsynta
	Synkope	Ingen känd frekvens

MedDRA-organsystem	Biverkning	Frekvens
Ögon	Myopia	Ingen känd frekvens
	Dimsyn	Ingen känd frekvens
	Försämrad syn	Ingen känd frekvens
	Akut trångvinkelglaukom	Ingen känd frekvens
	Koroidal effusion	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Arytmier	Mycket sällsynta
	<i>Torsades de pointes</i> (kan leda till död) (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypotension	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Kräkningar	Mindre vanliga
	Illamående	Sällsynta
	Förstoppning	Sällsynta
	Muntorrhet	Sällsynta
	Pankreatit	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar	Onormal leverfunktion	Mycket sällsynta
	Möjlig uppkomst av hepatisk encefalopati om patienten har leversvikt (se avsnitt 4.3 ja 4.4)	Ingen känd frekvens
	Hepatit	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Överkänslighetsreaktioner	Vanliga
	Makulopapulärt utslag	Vanliga
	Purpura	Mindre vanliga
	Angioneurotisk ödem	Mycket sällsynta
	Urtikaria	Mycket sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys	Mycket sällsynta
	Stevens–Johnson syndrom	Mycket sällsynta
	Möjlig försämring av existerande akut <i>lupus erythematosus disseminatus</i>	Ingen känd frekvens
	Ljusöverkänslighetsreaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4).	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer	Ingen känd frekvens
	Muskelsvaghet	Ingen känd frekvens
	Myalgi	Ingen känd frekvens
	Rabdomyolys	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Njursvikt	Mycket sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	Mindre vanliga
Undersökningar och provtagningar	Förlängt QT-intervall (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Ingen känd frekvens
	Förhöjt blodsocker (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
	Förhöjd urinsyrakoncentration i blodet (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
	Förhöjda leverenzymvärden	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

Toxicitet har inte förekommit vid användning av indapamid då doserna har varit högst 40 mg, d.v.s. 27 gånger högre än den terapeutiska dosen. Tecken på akut förgiftning uppträdde som alla typer av störningar i vätske- eller elektrolytbalansen (hyponatremi, hypokalemi). Kliniskt kan det förekomma illamående, kräkningar, hypotension, muskelkramper, yrsel (vertigo), sömnhet, förvirring, polyuri eller oliguri som även kan utvecklas till anuri (till följd av hypovolemi).

Behandling

Som primär behandlingsåtgärd ska det svelta läkemedlet snabbt elimineras från kroppen med magsköljning och/eller administrering av aktivt kol, därefter ska vätske- och elektrolytbalansen återställas till det normala på en specialiserad behandlingsenhet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diuretika, Sulfonamider, ATC-kod: C03BA11.

Verkningsmekanism

Indapamid är ett sulfonamiddrivat med en indolring och är farmakologiskt besläktat med gruppen tiaziddiuretika. Indapamid verkar genom att hämma tubulär reabsorption av natrium i de kortikala delarna. Det ökar utsöndringen av natrium och klorider i urinen och, i mindre utsträckning, utsöndringen av kalium och magnesium, vilket ökar urinproduktionen och har en blodtryckssänkande effekt.

Farmakodynamiska effekter

Fas II och III-studier har bevisat att den blodtryckssänkande effekten upprätthålls i 24 timmar vid monoterapi. Detta observerades redan vid doser med låga diuretiska effekter.

Den antihypertensiva effekten av indapamid är förknippad med förbättring av arteriell komplians och en minskning av arteriell samt total perifer kärlresistens.

Indapamid minskar vänsterkammarhypertrofi.

Den antihypertensiva effekten av tiazider och tiazidliknande diuretika förstärks inte längre efter en viss dosnivå, medan biverkningarna fortsätter att öka. Doseringen får därför inte höjas över den högsta rekommenderade dosen, om behandlingen inte är effektiv.

Därtill har kort, medellång och långvarig behandling med indapamid hos patienter med hypertension inte visat sig:

- störa lipidmetabolismen: triglycerider, LDL- och HDL-kolesterol
- försvaga kolhydratmetabolismen, inte ens hos hypertensiva patienter med diabetes.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Indapamid 1,5 mg är en depottablett med matrisstruktur, varifrån läkemedelssubstansen frigörs långsamt och effekten av indapamid är därmed långvarig.

Absorption

Frisatt indapamid absorberas snabbt och fullständigt från magtarmkanalen.

Måltid försnabbar absorptionen något men påverkar inte mängden absorberat läkemedel.

Maximal koncentration uppnås ca 12 timmar efter intag av en engångsdos. Upprepad administrering minskar koncentrationsvariationer i serum mellan två doser. Det finns variationer mellan individer.

Distribution

79 % av indapamid binder till plasmaproteiner.

Elimineringens halveringstid i plasma är 14–24 timmar (i medeltal 18 timmar).

Steady state uppnås efter 7 dygn.

Det sker ingen ackumulering av läkemedelssubstansen efter upprepado dosering.

Metabolism

Läkemedelssubstansen elimineras främst via urinen (70 % av dosen) och feces (22 %) som inaktiva metaboliter.

Riskgrupper

De farmakokinetiska parametrarna är oförändrade vid njursvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitets- och karcinogenicitetsstudier med indapamid har visat sig vara negativa. De högsta orala doserna (40–8 000 gånger den terapeutiska dosen) hos olika djurarter har visat att den diuretiska effekten hos indapamid förstärks. I studier som undersöker akut toxicitet, där indapamid administrerades intravenöst eller intraperitonealt, var de viktigaste toxiska symtomen relaterade till de farmakologiska effekterna hos indapamid, såsom långsammare andning och perifer vasodilatation.

Reproduktionstoxicitetsstudier visade ingen fostertoxicitet eller teratogenicitet.

Fertiliteten försämrades inte varken hos han- eller honråttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Hypromellos

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Makrogol 6 000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30, 60, 90 tabletter i blisterförpackning (PVC/aluminium).
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23530

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.10.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 19.4.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.12.2024