

## 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.

##### Erityispotilasryhmät

##### 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.

##### Iäkkäät (ks. kohta 4.4)

Vanhuksilla tämä plasman kreatiniiniarvo 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

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.

#### 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, 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.

Kaikki diureetit saattavat aiheuttaa hyponatremiaa, joka saattaa joskus johtaa vakaviin seurauksiin. Plasman natriumpitoisuuden pieneneminen saattaa aluksi olla oireetonta ja siksi sen seuranta on välttämätöntä.

lääkkeitä 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. Hypokalemia voi aiheuttaa lihasten häiriöitä. Rabdomyolysia on raportoitu pääasiassa vaikea-asteisen hypokalemian yhteydessä. 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. 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 kalsiumipitoisuuden 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 munuaisfunktio on normaali tai lievästi heikentynyt (plasman kreatiiniini < 25 mg/l eli < 220 µmol/l aikuisilla). Vanhuksilla plasman kreatiiniinipitoisuus 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 kreatiiniinipitoisuuden suurenemiseen. Tällä ohimenevällä toiminnallisella munuaisten vajaatoiminnalla ei ole merkitystä henkilöille, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Munuaisfunktio voi heikentyä edelleen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

## **Urheilijat**

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

## **Silmän suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja toissijainen ahdas kulmaglaukooma**

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 näkö tarkkuuden 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.

## **Apuaineet**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **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.**

- luokkan Ia kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokiniini, disopyramidi)
- luokkan III kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi, bretylium)
- jotkut psykoosilääkkeet:
  - fentiatsiinit (esim. klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoriperatsiini)
  - bentsamidit (esim. amisulpiridi, 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, astemitosli, terfenadiini).

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), mukaan lukien COX-2 selektiiviset tulehduskipulääkkeet sekä suuriannoksinen asetyylisalisyylihappoannokset ( $\geq 3$  g/vrk)**

Indapamidin antihypertensiivinen vaikutus saattaa heikentyä.

Akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski 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 hyponatremiaa (erityisesti munuaisvaltimostennoosin 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 hypokalemiaa aiheuttavat yhdisteet: amfoteresiini 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 digitalishoidon 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 digitaliksen toksisille vaikutuksille.

Plasman kaliumpitoisuutta, magnesiumpitoisuutta 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 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 nestevajeseen, 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 suositella 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 hypokalemia, ihon yliherkkyysoireet potilailla, joilla on alttius allergialle ja astmalle sekä makulopapulaarisille ihottumille.

### 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
<b>Veri ja imukudos</b>	Agranulosytoosi	Hyvin harvinainen
	Aplastinen anemia	Hyvin harvinainen
	Hemolyyttinen anemia	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypokalemia (ks. kohta 4.4)	Yleinen
	Hyponatremia	Melko harvinainen
	Hypokloremia	Harvinainen
	Hypomagnesemia	Harvinainen
	Hyperkalsemia	Hyvin harvinainen
<b>Hermosto</b>	Huimaus	Harvinainen
	Väsytys	Harvinainen
	Päänsärky	Harvinainen
	Parestesiat	Harvinainen
	Pyörtyminen	Tuntematon
<b>Silmät</b>	Myopia	Tuntematon
	Näön hämärtyminen	Tuntematon
	Näön heikkeneminen	Tuntematon
	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	Tuntematon
	Silmän suonikalvon effuusio	Tuntematon
<b>Sydän</b>	Rytmihäiriöt	Hyvin harvinainen
	Torsade de pointes -takykardia (saattaa johtaa kuolemaan) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Tuntematon
<b>Verisuonisto</b>	Hypotensio	Hyvin harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Oksentelu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Harvinainen
	Ummetus	Harvinainen
	Suun kuivuminen	Harvinainen
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>	Maksan toimintahäiriöt	Hyvin harvinainen
	Hepaattisen enkefalopatian ilmaantumisen mahdollisuus maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	Tuntematon
	Hepatiitti	Tuntematon
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	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

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
	Aikaisemman SLE- eli LED-taudin (lupus erythematosus disseminatus) paheneminen	Tuntematon
	Valoyliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Munuaisten vajaatoiminta	Hyvin harvinainen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Lihasspasmit	Tuntematon
	Lihasteikkous	Tuntematon
	Lihaskipu	Tuntematon
	Rabdomyolyyysi	Tuntematon
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Erektiohäiriö	Melko harvinainen
<b>Tutkimukset</b>	Elektrokardiogrammin QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Tuntematon
	Verensokeripitoisuuden suureneminen	Tuntematon
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	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](http://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 elektrolyyttitasapainon häiriöinä (hyponatremia, hypokalemia). Muita mahdollisia kliinisiä oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, lihaskrampit, uneliaisuus, huimaus, uneliaisuus, sekavuus, poly- tai oliguria tai anuria (hypovolemiaa 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

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 PGI<sub>2</sub>: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, metyyliidopaan, 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 % eliminoiduu munuaisten ja 23 % maksan kautta. Suuri osa indapamidista metaboloituu, 7 % annoksesta erittyä 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 pakkauskoko (pakkauskoot)**

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**

21.12.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivulla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Natrilix 2,5 mg tablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg indapamid.

Hjälpämne med känd effekt: 59,25 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Vit, konvex, filmdragerad tablett med diameter på cirka 6 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertoni, antingen som monoterapi eller som en del av kombinationsbehandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

En tablett via munnen på morgonen. Tabletten ska inte tuggas.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Patienter med 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.

##### *Patienter med 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 2,5 mg om njurfunktionen är normal eller endast lätt nedsatt.

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Natrilix 2,5 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 ska behandlingen avbrytas. Om återinsättande av diuretikabehandlingen anses nödvändigt, ska områden som utsätts för sol eller artificiellt UVA-ljus skyddas.

##### *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. Alla diuretika kan orsaka hyponatremi, vilket ibland kan ha allvarliga konsekvenser. Minskningen av natriumkoncentrationen i plasma kan till en början vara asymtomatisk och övervakning är därför nödvändig. Särskilt äldre och cirrotiska patienter ska övervakas noga (se avsnitt 4.8 och 4.9).

- Kaliumkoncentration i plasma

Kaliumbrist och hypokalemi är vanliga biverkningar 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 hjärttoxiciteten hos digitalispreparat och risken för arytmier.

Patienter med ett långt QT-intervall (medfödd eller iatrogen) löper också hög risk. Hypokalemi och bradykardi är predisponerande faktorer för uppkomst av svåra arytmier, i synnerhet potentiellt dödlig torsades de pointes.

Hos patienter i dessa högriskgrupper ska kaliumkoncentrationen i plasma övervakas frekvent. Den första mätningen ska utföras redan under den första behandlingsveckan.

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**

Tiazider och besläktade diuretika ger full effekt endast när njurfunktionen är normal eller lätt nedsatt (kreatininkoncentration i plasma < 25 mg/l eller < 220 mikromol/l hos vuxna). Hos äldre måste kreatininkoncentrationen i plasma justeras i förhållande till ålder, vikt och kön. Diuretikumet kan orsaka hypovolemi i början av behandlingen på grund av förlust av vatten och natrium. Detta kan leda till en minskning av glomerulär filtration och 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 den aktiva substansen i detta läkemedel 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.

### **Hjälpämnen**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### **Kombinationer som inte rekommenderas**

#### **Litium**

Samtidig användning kan öka litiumkoncentrationen i plasma och orsaka symptom på litiumöverdosering, som vid saltfri diet (minskad utsöndring av litium i urinen). Om användning av diuretika anses absolut nödvändigt ska litiumkoncentrationen i plasma övervakas noga och dosen justeras enligt behov.

### **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, sparfloracin, moxifloxacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin).

Kombination med dessa läkemedel är förknippad med en ökad risk för ventrikulär arytm, särskilt torsades de pointes (hypokalemi är en riskfaktor).

Övervaka patienten för hypokalemi och korriger om nödvändigt innan dessa kombinationer sätts in.

Övervaka klinisk status, serumelektrolyter och EKG.

*Patienter med hypokalemi ska ges läkemedel som inte orsakar torsades de pointes.*

### **Orala icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive COX-2-selektiva hämmare och acetylsalicylsyra i hög dos (≥ 3 g/dag)**

Den blodtryckssänkande effekten av indapamid kan minska.

Risk för akut nedsatt njurfunktion hos dehydrerade patienter (minskad glomerulär filtration). I detta fall ska patienten ges vätskor och njurfunktionen övervakas 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 hyponatremi (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 administrerat hypokalemiskt diuretikum.

Njurfunktionen (plasmakreatinin) ska övervakas under de första behandlingsveckorna hos alla patienter som behandlas med en ACE-hämmare.

### **Andra ämnen som orsakar hypokalemi: amfotericin B (i.v.), glukokortikoider (systemisk användning), te trakosaktid, tarmstimulerande laxermedel**

Ökad risk för hypokalemi (additiv effekt).

Kaliumkoncentrationen i plasma ska övervakas och korrigeras om nödvändigt, särskilt vid samtidig behandling med digitalis. Icke-tarmstimulerande laxermedel ska väljas i sådana fall.

### **Baklofen**

Ökad blodtryckssänkande effekt.

I detta fall ska patienten ges vätskor och njurfunktionen ska övervakas 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.

### **Andra kombinationer som bör beaktas**

#### **Kaliumsparande diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren)**

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

### **Metformin**

Diuretika, särskilt loopdiuretika, kan orsaka funktionell njurfunktionsnedsättning som resulterar i ökad risk för metformininducerad mjölksyraacidosis. 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**

Om administrering av diuretika har lett till dehydrering, är användning av joderade kontrastmedel förknippad med en risk för akut nedsatt njurfunktion, särskilt vid användning av höga doser av kontrastmedel. Eventuell dehydrering måste korrigeras före administrering av joderade kontrastmedel.

### **Imipraminliknande antidepressiva läkemedel och neuroleptika**

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

## Kalciumpreparat

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)

Den blodtryckssänkande effekten kan minska (kortikosteroider kan orsaka ansamling av vätska/natrium).

## 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 försämra 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 Natrilix 2,5 mg under graviditet.

### Amning

Det finns inte tillräckligt med information om indapamid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Indapamid är nära besläktat med tiaziddiuretika som har förknippats med minskad eller till och med hämrad mjölkutsöndring under amning. Överkänslighet mot sulfonamidderivat samt hypokalemi kan förekomma. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Natrilix 2,5 mg 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 sänkning av blodtrycket kan orsaka olika symtom, 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, kutana överkänslighetsreaktioner hos patienter predisponerade för allergi och astma 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

<b>MedDRA- organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvens</b>
	Hemolytisk anemi	Mycket sällsynta
	Leukopeni	Mycket sällsynta
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
<b>Metabolism och nutrition</b>	Hypokalemi (se avsnitt 4.4)	Vanliga
	Hyponatremi	Mindre vanliga
	Hypokloremi	Sällsynta
	Hypomagnesemi	Sällsynta
	Hyperkalcemi	Mycket sällsynta
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel	Sällsynta
	Trötthet	Sällsynta
	Huvudvärk	Sällsynta
	Parestesi	Sällsynta
	Svimming	Ingen känd frekvens
<b>Ögon</b>	Myopi	Ingen känd frekvens
	Dimsyn	Ingen känd frekvens
	Synnedstättning	Ingen känd frekvens
	Akut trångvinkelglaukom	Ingen känd frekvens
	Koroidal effusion	Ingen känd frekvens
<b>Hjärtat</b>	Arytmi	Mycket sällsynta
	Torsades de pointes (eventuellt fatal) (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Ingen känd frekvens
<b>Blodkärl</b>	Hypotoni	Mycket sällsynta
<b>Magtarmkanalen</b>	Kräkningar	Mindre vanliga
	Illamående	Sällsynta
	Förstoppning	Sällsynta
	Muntorrhet	Sällsynta
	Pankreatit	Mycket sällsynta
<b>Lever och gallvägar</b>	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
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Kutana överkänslighetsreaktioner, vanligen hos patienter som är predisponerade för allergi eller astma	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 systemisk lupus erythematosus	Ingen känd frekvens
	Ljusöverkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
<b>Njurar och urinvägar</b>	Nedsatt njurfunktion	Mycket sällsynta
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>	Muskelspasmer	Ingen känd frekvens
	Muskelsvaghet	Ingen känd frekvens

MedDRA- organsystem	Biverkningar	Frekvens
	Myalgi	Ingen känd frekvens
	Rabdomyolys	Ingen känd frekvens
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Erekttil dysfunktion	Mindre vanliga
	Förlängd QT-tid på EKG (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Ingen känd frekvens
<b>Undersökningar</b>	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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

#### Symtom

Ingen akut toxicitet har observerats vid doser upp till 40 mg indapamid, vilket är 27 gånger den terapeutiska dosen.

Akut förgiftning visar sig speciellt som störningar i vätske- och elektrolytbalansen (hyponatremi, hypokalemi). Andra eventuella kliniska symtom innefattar illamående, kräkningar, hypotoni, kramper, dåsighet, yrsel, förvirring, polyuri, oliguri eller 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 lämplig vårdinrättning.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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



Indapamid är ett oralt antihypertonimedel som klassificeras som ett diuretikum. Mekanismen för dess antihypertensiva effekt är inte helt klarlagd. Den innefattar förmodligen både renala och extrarenala effekter. Dess mål i njuren är det proximala segmentet av distala njurkanaler och den stigande delen i Henles slynga. Natrium- och kloridjoner utsöndras i ungefär lika stora mängder. Ökad transport av natrium till jonbytarställen i distala njurkanaler ökar utsöndringen av kalium. Baserat på djurförsök och *in vitro*-studier finns det indikationer på att de eventuella extrarenala effekterna av indapamid kan bero på vasodilatation (möjlig genom ökad produktion av PGI<sub>2</sub>) och normalisering av vaskulär hyperreaktivitet. Effekten av Natrilix är progressiv, och även om optimal sänkning av blodtrycket vanligtvis uppnås inom 4 veckor, kan en liten men signifikant minskning av trycket fortfarande ske under de följande 4–6 veckorna. Doser över 2,5 mg rekommenderas inte eftersom de inte ökar den antihypertensiva effekten även om den diuretiska effekten ökar.

Natrilix kan effektivt kombineras med andra antihypertensiva läkemedel, såsom en ACE-hämmare, betablockerare, metyldopa, klonidin, prazosin eller andra adrenerga receptorantagonister.

Vid rekommenderade doser påverkar indapamid inte triglycerid-, LDL- eller HDL/LDL-nivåer och påverkar vanligtvis inte blodsockernivån ens hos patienter med diabetes.

Flera studier har visat att indapamid minskar vänsterkammarhypertrofi hos hypertensiva patienter.

En liten men signifikant hypotonisk effekt kan kvarstå i upp till två veckor efter att behandlingen med Natrilix har avbrutits.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Indapamid absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Maximal koncentration uppnås efter 1–2 timmar.

Indapamid koncentreras i erythrocyter och 79 % av indapamid är bundet till plasmaproteiner och erythrocyter. På grund av hög lipidlöslighet transporteras det in i kärlväggarna. Efter administrering av en enkeldos elimineras 70 % via njurarna och 23 % via levern. En stor andel av indapamid metaboliseras och 7 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen inom 48 timmar efter administrering. Elimineringshalveringstiden (betafasen) för indapamid är cirka 15–18 timmar.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Indapamid har gett negativa resultat i tester avseende mutagena och karcinogena egenskaper. Toxikologiska studier baserade på akut, subakut och kronisk administrering har visat att toxiciteten för indapamid är minimal, förutom att dess natriuretiska effekt ökar vid stora doser som kan vara tusentals gånger större än de terapeutiska doserna. Reproduktionstoxikologiska studier visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet. Fertiliteten försämrades varken hos han- eller honråttor.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, majsstärkelse, povidon, magnesiumstearat, talk, titandioxid (E171), glycerol, natriumlaurylsulfat, vitt vax, hypromellos och makrogol 6000.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

5 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

30 eller 90 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**

9789

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2 november 1988  
Datum för den senaste förnyelsen: 21 november 2007

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.12.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)