

VALMISTEYHTEENVETO
Natrilix Retard
15.1.2016

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Natrilix retard 1,5 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 1,5 mg indapamidia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

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

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4):

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

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

Maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

Hoito on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.4):

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

4.3. Vasta-aiheet

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

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

Valoyliherkkyys:

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

Apuaineet:

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

Käyttöön liittyvät varotoimet

Neste- ja elektrolyyttitasapaino:

- Plasman natrium

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

- Plasman kalium

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

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

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

Todettu hypokalemia tulee korjata.

- Plasman kalsium

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

Hoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Veren glukoosipitoisuus

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

Virtsahappo

Hyperurikeemisille potilaille kihtikohtausten mahdollisuus saattaa lisääntyä.

Munuaisten toiminta ja diureetit

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

Diureettihoito 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 sairastavilta potilailta.

Urheilijat

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella:

Litium

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

Yhdistelmät, joiden käyttö vaatii varotoimia:

Torsades de pointes -takykardiaa aiheuttavat lääkkeet:

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

fentiatsiinit (klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoriperatsiini),

bentsamidit (amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi)

butyrofenonit (droperidoli, haloperidoli)

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

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

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

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

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

Indapamidin antihypertensiivinen vaikutus saattaa heikentyä.

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

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjät:

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

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

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

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

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

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

Lisääntynyt hypokalemian riski (additiivinen vaikutus).

Plasman kaliumpitoisuutta tulee seurata ja tarvittaessa korjata, erityisesti mahdollisen samanaikaisen 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 altistaa digitaliksen toksisille vaikutuksille.

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

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 maitohapposidoosin riski. Metformiinia ei saa käyttää,

jos plasman kreatiniinipitoisuus ylittää 15 mg/l (135 mikromol/l) miehillä ja 12 mg/l (110 mikromol/l) naisilla.

Jodia sisältävät varjoaineet:

Mikäli diureettihoito on johtanut 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, 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

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 saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu hypokalemiaa (plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l) 10 %:lla potilaista ja 4 %:lla potilaista < 3,2 mmol/l 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,23 mmol/l.

Valtaosa kliinisistä haittavaikutuksista ja poikkeavista laboratoriolöydöksistä on annoksesta riippuvaisia.

Haittavaikutustaulukko

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

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

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Veri ja imukudos	Agranulosytoosi	Hyvin harvinainen
	Aplastinen anemia	Hyvin harvinainen
	Hemolyyttinen anemia	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalsemia	Hyvin harvinainen
	Kaliumvaje ja hypokalemia ovat erityisen vakavia tietyissä riskiryhmissä (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
Hermosto	Kiertohuimaus (vertigo)	Harvinainen
	Väsytys	Harvinainen
	Päänsärky	Harvinainen
	Parestesiat	Harvinainen
	Pyörtyminen	Tuntematon
Silmät	Myopia	Tuntematon
	Näön sumeneminen	Tuntematon
	Näkökyvyn heikentyminen	Tuntematon
Sydän	Rytmihäiriöt	Hyvin harvinainen
	Torsade de pointes -takykardia (saattaa johtaa kuolemaan) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Tuntematon
Verisuonisto	Hypotensio	Hyvin harvinainen

Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Harvinainen
	Ummetus	Harvinainen
	Suun kuivuminen	Harvinainen
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi	Maksan toimintahäiriöt	Hyvin harvinainen
	Hepaattisen enkefalopatian ilmaantumisen mahdollisuus maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	Tuntematon
	Hepatiitti	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudosis	Yliherkkyysoireet	Yleinen
	Makulopapulaariset ihottumat	Yleinen
	Purppura	Melko harvinainen
	Angioedeema	Hyvin harvinainen
	Nokkosihottuma	Hyvin harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Hyvin harvinainen
	Stevens–Johnsonin oireyhtymä	Hyvin harvinainen
	Aikaisemman SLE- eli LED-taudin (lupus erythematosus disseminatus) paheneminen	Tuntematon
	Valoyliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatie	Munuaisten vajaatoiminta	Hyvin 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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Oireet

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

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sulfonamidit

ATC-koodi: C03 BA 11

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

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

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

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

5.2. Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

Vapautunut indapamidi imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti.

Ruokailu nopeuttaa imeytymistä hiukan, muttei vaikuta imeytyvän lääkeaineen määrään.

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

Jakautuminen

Indapamidin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 79 %.

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

Vakaa tila saavutetaan 7 vuorokauden jälkeen.

Jatkuva lääkitys ei johda kumuloitumiseen.

Metabolia

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

Riskiryhmät

Farmakokineettiset parametrit eivät muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Indapamidilla tehdyt mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset ovat osoittaneet negatiivisiksi.

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

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu sikiötoksisuutta eikä teratogeenisuutta.

Uros- tai naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin:

vedetön kolloidinen piidioksidi
hypromelloosi
laktoosimonohydraatti
magnesiumstearaatti
povidoni.

Kalvopäällyste:

glyseroli
hypromelloosi
makrogoli 6000
magnesiumstearaatti
titaanidioksidi.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

12124

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.1995

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.01.2016