

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Proindap, 2,5 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 2,5 mg indapamiidi.
INN. Indapamidum

Abiaine: sisaldab laktoosmonohüdraati.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kapsel.
Želatiinkapslid: kapsli keha valge, kapsli kaas sinine.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamine

Tavaline annus täiskasvanutele on 2,5 mg (üks kapsel) päevas, soovitatavalt hommikuti. Kapsel neelatakse alla tervelt, puruks närimata, juues peale vedelikku.

Proindapi võib kombineerida teiste antihüpertensiivsete ravimitega, kuid teiste diureetikumide kasutamine pole soovitatav. Kui vererõhuravi tulemused eelnimetatud annustega ei ole rahuldavad, tuleb indapamiidile lisada mõni teine antihüpertensiivne ravim, mitte suurendada Proindapi annust.

Neerupuudulikkus (vt lõigud 4.3 ja 4.4)

Raske neerupuudulikkuse korral (kreatiini kliirens alla 30 ml/min) on ravi vastunäidustatud. Tiasiid ja sarnased diureetikumid toimivad täielikult ainult siis, kui neerufunktsioon on normaalne või vaid minimaalselt kahjustatud.

Eakad (vt lõik 4.4)

Eakatel tuleb kreatiini sisaldus plasmas kohandada vastavalt eale, kehakaalule ja soole. Eakaid patsiente võib ravida indapamiidiga, kui neerufunktsioon on normaalne või vaid minimaalselt kahjustatud.

Maksakahjustus (vt lõigud 4.3 ja 4.4)

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud.

Lapsed ja noorukid (alla 18-aastased)

Indapamiidi ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus indapamiidi, teiste sulfoonamiidide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
Raskekujuline maksa- või neerupuudulikkus.
Hepaatiline entsefalopaatia või raske maksafunktsiooni häire.
Hüpokaleemia.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tiasiiddiureetikumid võivad maksapuudulikkusega patsientidel põhjustada hepaatilise entsefalopaatia kujunemise. Sellisel juhul tuleb ravi indapamiidiga kohe katkestada.

Valgustundlikkus:

Tiasiidide ja tiasiidisarnaste diureetikumidega seoses on teatatud valgustundlikkusreaktsioonide juhtudest (vt lõik 4.8). Kui ravi jooksul ilmneb valgustundlikkusreaktsioon, on soovitatav ravi lõpetada. Kui peetakse vajalikuks diureetikumi uuesti manustada, on soovitatav kaitsta päikesevalgusele või A tüüpi kunstlikule ultraviolettkiirgusele (UVA) eksponeeritud nahapiirkondi.

Plasma naatriumisisaldus

Plasma naatriumisisaldus tuleb määrata enne ravi algust ning ravi ajal seda hüponatreemia ohu tõttu regulaarselt jälgida, eriti eakate ja maksatsirroosiga patsientide puhul.

Plasma kaaliumisisaldus

Tiasiidide ja sellesarnaste diureetikumide pikaajaline manustamine võib põhjustada hüpokaleemiat. Hüpokaleemiat tuleb eriti vältida vanurite, imendumishäiretega patsientide ja nende puhul, kes tarvitavad korraga rohkem kui ühte ravimit, tsirroosihaigetel, tursete ja astsiidi korral, samuti koronaarhaiguste ja südamepuudulikkuse korral, sest nendel patsientidel esineb oht südame rütmihäirete tekkeks. Ohustatud on ka kaasasündinud või ravimitest tingitud pikenenud QT-intervalliga patsiendid.

Nii hüpokaleemia kui bradükardia on eelsoodumuseks tõsise arütmia tekkele, peamiselt eluohtliku "*torsade de pointes*" tekkeks.

Plasma kaltsiumisisaldus

Tiasiidid ja sellesarnased diureetikumid võivad vähendada kaltsiumi ekskretsiooni uriiniga, põhjustades seega mõõduka plasma kaltsiumisisalduse tõusu. Hüperkaltseemia võib olla põhjustatud ka latentsest hüperparatüreoidismist. Hüperkaltseemia tekkimisel on vajalik ravi katkestamine ja kõrvalkilpnäärme funktsiooni kontrollimine.

Vere suhkrusisaldus

Diabetes mellitus'e patsientidel, eriti hüpokaleemia kalduvuse korral tuleb regulaarselt kontrollida vere suhkrusisaldust.

Kusihappe plasmataase

Suurenenud plasma kusihappe sisaldusega patsientidel esineb oht podagrahoo tekkeks. Nimetatud patsientidel tuleb ravimi annust kohandada vastavalt plasma kusihappe sisaldusele.

Neerufunktsiooni häire

Diureetikumid avaldavad täielikku toimet ainult normaalse või minimaalselt halvenenud neerufunktsiooni korral (plasma kreatiniinisaldus alla 220 µmol/l). Diureetikumide kasutamisest tekkinud vee- ja naatriumikadu vähendab glomerulaarfiltratsiooni kiirust ning võib põhjustada urea ja kreatiniini plasmasisalduse tõusu. Taoline mööduv funktsionaalne neerupuudulikkus ei tekita normaalse neerufunktsiooniga patsiendile mingeid negatiivseid tagajärgi, kuid võib süvendada olemasolevat neerupuudulikkust.

Dopingukontroll

Indapamiidi avastamine uriinis dopingukontrollil toob kaasa sportlase diskvalifitseerimise.

Abiained:

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoosi talumatus, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi antud ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ebasobivad kombinatsioonid:

Samaaegne manustamine liitiumiga võib põhjustada viimase plasmakontsentratsiooni suurenemist ja mürgistusnähtude kujunemist (väheneb liitiumi renaalne ekskretsioon). Liitiumi ja diureetikumide samaaegsel manustamisel tuleb hoolikalt jälgida liitiumi plasmakontsentratsiooni ja kohandada vajadusel annust.

Mõnede ravimite (astemisool, erütromütsiin, terfenadiin, vinkamiin) samaaegne manustamine indapamiidiga võib viia "*torsade de pointes*"-tüüpi arütmia tekkele, eriti hüpokaleemilistel, bradükardilistel ja olemasaoleva pikenenud QT-intervalliga patsientidel.

Suuremat ettevaatust nõudvad kombinatsioonid:

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid võivad vähendada indapamiidi antihüpertensiivset toimet.

Amfoteritsiin B (intravenoosselt), glükokortikoidid, mineralokortikoidid (süsteemselt) ning stimuleerivad lahtistid suurendavad hüpokaleemia ohtu (sünergistlik toime).

Baklofeen suurendab indapamiidi antihüpertensiivset toimet. Hüpokaleemia suurendab digitaalsete glükosiidide toksilisi toimeid. Tuleb jälgida kaaliumi sisaldust vereplasmas ja EKG-d ning vajadusel korrigeerida raviskeemi.

AKE inhibiitorite kasutamine võib põhjustada äkilist hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse kujunemist, seda eriti ravi alguses ja neeruarteri stenoosiga patsientidel. Ravi diureetikumidega tuleb katkestada 3 päeva enne AKE inhibiitorite kasutuselevõttu.

Kroonilise südamepuudulikkuse puhul, kui indapamiidi kasutatakse koos AKE inhibiitoritega, on soovitatav mõlemaid nimetatud ravimeid kasutada väikestes annustes. Patsiendi neerufunktsiooni (kreatiniini plasmataset) tuleb jälgida AKE inhibiitorravi esimeste nädalate jooksul.

Koosmanustamine Ia klassi (kinidiin, disopüramiid) ja III klassi antiarütmikumidega (amiodaroon, bretüülium, sotalool) võib põhjustada "*torsade de pointes*"-tüüpi rütmihäiret (predisponeerivad faktorid on hüpokaleemia, bradükardia, olemasolev pikenenud QT-intervall). Samaaegne manustamine metformiiniga suurendab laktatsidoosi riski, mille põhjuseks on diureetikumidega (eriti lingudiureetikumidega) seostatavad neerufunktsiooni muutused. Metformiini ei soovitata kasutada juhul, kui plasma kreatiniinisaldus ületab meestel 15 mg/l (135 µmol/l) ja naistel 12 mg/l (110 µmol/l).

Suukaudsete antidiabeetiliste ravimite toime võib väheneda koosmanustamisel indapamiidiga.

Samaaegne manustamine suurtes annustes jodeeritud kontrastainetega – diureetikumide poolt tekitatud dehüdratatsioon suurendab ägeda neerupuudulikkuse tekke riski.

Imipramiin (tritsüklilised antidepressandid) ja neuroleptikumid suurendavad indapamiidi antihüpertensiivset toimet ja ortostaatilise hüpotensiooni riski.

Kaltsiumi manustamist peab hoolikalt kaaluma kaltsiumi renaalset ekskretsiooni vähenemisest tekkiva hüperkaltsiemia tõttu.

Tsüklosporiin kujutab endast ohtu plasma kreatiniinitaseme suurenemise suhtes.

Glükokortikoidid võivad vähendada diureetikumide antihüpertensiivset toimet vee- ja naatriumipeetuse tõttu.

4.6 Rasedus ja imetamine

Diureetikume ei ole soovitatav manustada raseduse ajal, kuna need võivad tekitada platsentaarse verevarustuse häireid, mis ohustab loote arengut.

Indapamiid eritub rinnapiima, mistõttu tuleb rinnaga toitmiseks ravi ajal loobuda.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Enamasti ei mõjuta Proindap tähelepanuvõimet. Harva, eriti ravi alguses või koosmanustamisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega, võib tekkida tähelepanuhäireid ning seega raskusi autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Enamik kliinilistest või laboratoorseid analüüse mõjutavatest kõrvaltoimetest on annusest sõltuvad.

Tiasiidisarased diureetikumid, sh indapamiid võivad põhjustada järgmisi kõrvaltoimeid, mis on järjestatud vastavalt järgmistele esinemissagedustele:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: trombotsütopeenia, leukopeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia.

Närvisüsteemi häired

Harv: peapööritus, väsimus, peavalu, paresteesia.

Südame häired

Väga harv: arütmia, hüpotensioon.

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: oksendamine.

Harv: iiveldus, kõhukinnisus, suukuivus.

Väga harv: pankreatiit.

Maksa- ja sapiteede häired

Väga harv: maksafunktsiooni kõrvalekalded.

Teadmata: hepaatilise entsefalopaatia avaldumise võimalus maksapuudulikkuse korral (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Ülitundlikkusreaktsioonid, peamiselt dermatoloogilised, sagedamini allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide soodumusega isikutel.

Sage: makulopapuloossed lööbed.

Aeg-ajalt: purpur.

Väga harv: angioneurootiline turse ja/või urtikaaria, toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevens-Johnsoni sündroom.

Teadmata: olemasoleva ägeda dissemineerunud erütematoosse luupuse võimalik halvenemine.

On teatatud valgustundlikkusreaktsioonidest (vt lõik 4.4).

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: neerupuudulikkus.

Uuringud

Kliiniliste uuringute käigus täheldati hüpokaleemiat (kaaliumi sisaldus plasmas <3,4 mmol/l) 10% patsientidest ja 4% patsientidest oli 4...6 nädalat kestnud ravi järel kaaliumisisaldus <3,2 mmol/l. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine langus 0,23 mmol/l.

Väga harv: hüperkalteemia.

Teadmata:

Kaaliumipuudus koos hüpokaleemiaga, eriti tõsine teatud kõrge riskiga patsientide populatsioonis (vt lõik 4.4).

Hüponatreemia koos hüповoleemiaga, mis on vastutav dehüdratsiooni ja ortostaatilise hüpotensiooni tekke eest. Samaaegne kloriidioonide kadu võib põhjustada sekundaarset kompensatoorset metaboolset alkaloosi: selle toime esinemissagedus ja raskusaste on tagasihoidlikud.

Kusihappe sisalduse suurenemine plasmas ja glükoosi sisalduse suurenemine veres ravi jooksul: nende diureetikumide sobilikkust podagra või diabeediga patsientidel tuleb väga hoolikalt kaaluda.

4.9 Üleannustamine

Indapamiidi üleannustamisel ei ole toksilisi toimeid täheldatud kuni annuseni 40 mg (mis ületab 27 korda terapeutilist annust).

Ägeda mürgistuse sümptomiteks on hüповoleemia, hüponatreemia, hüpokaleemia, iiveldus, oksendamine, vertiigo, unisus, segasus, polüuuria või oliguuria, võimalik ka anuuria (hüповoleemiast), krambid.

Esmane abinõu üleannustamise korral on takistada manustatud ravimi imendumist maoloputuse ja aktiveeritud söe manustamise teel. Sümptomaatilise ravina manustada plasmasendajaid ning korrigeerida elektrolüütide tasakaalu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Diureetikumid, sulfoonamiidid

ATC-kood. C03BA11

Indapamiid on indoolringiga sulfoonamiidi derivaat, farmakoloogiliselt sarnane tiasiiddiureetikumidele. Ravim inhibeerib naatriumi reabsorptsiooni Henle lingu lahjendussegmentides, suurendades naatriumi ja kloriidide renaalset ekskretsiooni, vähesemal määral ka kaaliumi ja magneesiumi eritumist ning suurendades erituvat uriini hulka. Toodud mehhanismil põhineb ilmselt indapamiidi antihüpertensiivne toime.

Antihüpertensiivset toimet on täheldatud ka neerupuudulikkusega hüpertensiivsetel patsientidel. Antihüpertensiivse toime vaskulaarne mehhanism seisneb (sarnaselt teistele diureetikumidele) veresoonesina silelihaskiudude kontraktiilsuse vähendamises seoses ionide transmembraanse vahetuse muutustega (peamiselt kaltsium) ja prostaglandiin E₂ ja prostatsükliini (PGI₂) sünteesi stimuleerimises.

Indapamiid vähendab pikaajalisel kasutamisel vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Kui manustatud annus ületab teatud läve, ei suurene tiasiidide ja sellesarnaste diureetikumide terapeutiline toime, kuid sagenevad kõrvaltoimed. Mitterahuldava raviefekti puhul ei ole annuse

suurendamisest kasu.

Indapamiid ei mõjuta lipiidide (triglütseriidid, LDL-kolesterool, HDL-kolesterool) ega süsivesikute metabolismi (ka mitte diabeetikute hüpertensioonihaigetel).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Indapamiidi biosaadavus on kõrge (93%). Plasmakontsentratsiooni maksimum (T_{max}) kujuneb umbes 1...2 tundi pärast 2,5 mg indapamiidi manustamist.

Jaotumine

Üle 75% indapamiidist seondub plasmavalkudega. Ravimi poolväärtusaeg plasmas on 14...24 tundi (keskmiselt 18 tundi). Indapamiidi korduvmanustamine suurendab ravimi tasakaalukontsentratsiooni plasmas võrreldes ühekordse manustamisega. Indapamiidi kumuleerumist organismi pole täheldatud.

Metabolism

60...80% manustatud indapamiidiannusest eritub neerude kaudu peamiselt metaboliitidena, vaid 5% ulatuses muutumatult. Neerupuudulikkuse korral ravimi farmakokineetika oluliselt ei muutu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutse toksilisuse sümptomid on loomuringutes ilmnenud vaid ülisuurte annuste manustamisel. Letaalne annus rottidel oli umbes 300...1000 mg/kg, subakuutne toksilisus kolmekuulise suukaudse manustamise järgselt rottidele algas annusest 1000 mg. Kroonilise toksilisuse sümptomiks pärast 30 mg pikaajalist manustamist oli hüpokaleemia.

Fertiilsust kahjustavat, mutageenset või kantserogeenset toimet ei ole indapamiidil leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Magneesiumstearaat
Kolloidne ränidioksiid
Indigokarmiin
Titaandioksiid
Želatiin

6.2 Sobimatus

Pole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg:

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimised

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 kapslit blisterpakendis.

6.6 Kasutamisejuhend

Erijuhised puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 1
140 00 Praha 4
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

346901

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

30.03.2001/3.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2013