

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TERTENSIF SR, 1,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab 1,5 mg indapamiidi.

INN. *Indapamidum*

Abiained: 124,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav tablett.

Valge, ümmargune õhukese polümeerikattega tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne.

Täiskasvanule 1 tablett 24 tunni jooksul, eelistatult hommikul; tablett neelata alla tervelt veega ja mitte närida.

Suuremad annused ei paranda indapamiidi antihüpertensiivset toimet, kuid suureneb salureetiline toime.

Neerupuudulikkus (vt lõigud 4.3 ja 4.4):

Raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on ravi vastunäidustatud.

Tiasiidid ja sarnased diureetikumid on efektiivsed ainult normaalse neerufunktsiooni või minimaalse neerufunktsiooni kahjustuse korral.

Eakad (vt lõik 4.4):

Eakatel tuleb plasma kreatiniini määrata vastavalt eale, kehakaalule ja soole. Eakaid patsiente tohib Tertensif SR'ga ravida normaalse neerufunktsiooni või minimaalse neerufunktsiooni kahjustuse korral.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.3 ja 4.4):

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud.

Lapsed ja noorukid:

Tertensif SR'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel kuna puuduvad andmed efektiivsuse ja ohutuse kohta.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus indapamiidi, teiste sulfoonamiidide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raske neerupuudulikkus.
- Maksa entsefalopaatia või raske maksakahjustus.
- Hüpokaleemia.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Maksakahjustuse puhul võivad tiasiiddiureetikumid põhjustada maksa entsefalopaatiat, eriti elektrolüütide tasakaaluhäirete korral. Sel juhul tuleb diureetikumi manustamine koheselt lõpetada.

Valgustundlikkus:

Seoses tiasiidide ja tiasiididele sarnaste diureetikumide kasutamisega on teatatud valgustundlikkuse reaktsioonist (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkuse reaktsioon ilmneb ravi ajal, on soovitatav ravi lõpetada. Kui diureetikumi manustamine on siiski vajalik, on soovitatav katta kehaosad päikese või kunstliku UVA-kiirguse eest.

Abiained:

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäiretega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Ettevaatusabinõud.

- **Vee ja elektrolüütide tasakaal**

Plasma naatriumisisaldus: plasma naatriumisisaldust tuleb määrata enne ravi alustamist ja seejärel regulaarsete intervallide järel. Igasugune diureetiline ravi võib põhjustada hüponatreemiat, millel on mõnikord väga tõsised tagajärjed. Et algul võib naatriumisisalduse vähenemine olla asümptomaatiline, on vajalik regulaarne kontroll, mida veelgi sagedamini tuleb teha eakatel ja tsirroosilistel patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Plasma kaaliumisisaldus: kaaliumi kadu koos hüponatreemiaga on tiasiidide ja teiste sarnaste diureetikumide kasutamisel suurimaks ohuks. Hüpokaleemia tekkeohtu (<3,4 mmol/l) peab vältima teatud riskigrupi patsientidel, nt eakad, halva toitumusega ja/või polüteraapiat saavad patsiendid, tursete ja astsiidiga tsirroosilised patsiendid, koronaararterite haiguse ja südamepuudulikkusega patsiendid. Sellisel juhul suurendab hüpokaleemia südameglükosiidide kardiotoksilisuse ja südame rütmihäirete tekkeohtu.

Patsiendid pikenenud QT-intervalliga (nii kongenitaalne kui ka iatrogenne) on samuti riskigrupis. Hüpokaleemia ja ka bradükardia on sellisel juhul raskete rütmihäirete (eriti potentsiaalselt surmaga lõppeva *torsade de pointes*) soodustavateks faktoriteks.

Kõikidel eelnimetatud juhtudel tuleb tavalisest sagedamini määrata plasma kaaliumisisaldust. Esimene kaaliumisisalduse määramine tuleb teha ravi esimesel nädalal.

Hüpokaleemia korral tuleb see korrigeerida.

Plasma kaltsiumisisaldus: tiasiidid ja teised sarnased diureetikumid võivad vähendada uriiniga erituva kaltsiumi hulka ja põhjustada kerget ja mööduvat hüperkaltseemiat. Raske hüperkaltseemia võib tekkida eelnevalt märkamata jäänud hüperparatüreoidismi esinemisel.

Ravi tuleb lõpetada enne paratüreoidnäärme funktsiooni uuringut.

- **Vere glükoosisisaldus**

Vere glükoosisisalduse määramine on oluline diabeetikutel, seda eriti hüpokaleemia esinemise korral.

- **Kusihappesisaldus**

Hüperurikeemilistel patsientidel võivad podagraatakid ägeneda.

- Neerufunktsioon ja diureetikumid

Tiasiidid jt sarnased diureetikumid toimivad täie efektiivsusega vaid normaalse neerufunktsiooni korral või kui neerufunktsioon on halvenenud minimaalselt (plasma kreatiniinisaldus täiskasvanutel kõrgem kui 25 mg/l, s.o 220 mikromooli/l). Eakatel tuleb plasma kreatiniinisaldust kohandada sõltuvalt vanusest, kehakaalust ja soost.

Hüповoleemia, mis on sekundaarselt tekkinud ravi algul diureetikumist tingitud vee ja naatriumi kaost, põhjustab glomerulaarfiltratsiooni vähenemist. See võib põhjustada vere urea- ja plasma kreatiniinisalduse suurenemist. Selline mööduv funktsionaalne neerupuudulikkus ei oma tagajärgi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid võib halvendada olemasolevat neerupuudulikkust.

- Sportlased

Sportlastel tuleb arvestada, et see ravim sisaldab toimeainet, mis võib põhjustada dopingutesti positiivset tulemust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonid, mis ei ole soovitatavad

Liitium:

Suureneb liitiumi kontsentratsioon seerumis koos üleannustamise nähtudega, nagu vähese soolasisaldusega dieedi korral (vähenenud liitiumi eritumine uriiniga). Kui diureetikumi manustamine on siiski vajalik, tuleb hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust ja annust vastavalt kohandada.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid

Ravimid, mis põhjustavad torsade de pointes'd:

- Ia klassi antiarütmikumid (kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid),
- III klassi antiarütmikumid (amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid),
- mõned antipsühhootikumid:

fenotiasiinid (kloorpromasiin, tsüamemasiin, levomepromasiin, tioridasiin, trifluoperasiin),
bensamiidid (amisulpriid, sulpiriid, sultopriid, tiapriid),
butürofenoonid (droperidool, haloperidool),

teised: bepridiil, tsisapriid, difemaniil, intravenoosne erütromütsiin, halofantriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, moksifloksatsiin, intravenoosne vinkamiin.

Suurenenud risk ventrikulaarsete arütmiate, eriti *torsade de pointes'* tekkeks (hüpokaleemia on riskifaktor).

Enne nende ravimitega kombineerimist on vajalik vältida ja vajadusel korrigeerida hüpokaleemiat. Vajalik on kliiniline, plasma elektrolüütide ja EKG kontroll.

Kasutada tuleb aineid, mis ei indutseeri torsade de pointes't hüpokaleemiaga patsientidel.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (süsteemselt), sealhulgas selektiivsed COX-2 inhibiitorid, salitsülaatide suured annused (≥ 3 g ööpäevas):

Indapamiidi antihüpertensiivne toime võib väheneda.

Ägeda neerupuudulikkuse risk dehüdreeritud patsientidel (vähenenud glomerulaarfiltratsioon).

Patsient tuleb hüdreerida, ravi algul jälgida neerufunktsiooni.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid:

Ravi alustamisel AKE inhibiitoriga olemasoleva naatriumikaoga patsientidel, eriti neeruarteri stenoosiga isikutel, on järsu hüpotensiooni ja/või ägeda neerupuudulikkuse oht.

Hüpertensiooni korral, kui eelnev ravi diureetikumiga võib olla põhjutanud naatriumikao, on vajalik:

- kas lõpetada diureetikumi manustamine 3 päeva enne ravi alustamist AKE inhibiitoriga ja vajadusel alustada uuesti ravi hüpokaleemilise diureetikumiga;

- või manustada AKE inhibiitori väikesi algannuseid ja suurendada annust järk-järgult.

Südame paispuudulikkuse korral peavad AKE inhibiitori algannused olema väga väikesed, võimalusel ravi alustada pärast kombineeritud hüpokaleemilise toimega diureetikumi annuse vähendamist.

Kõigil juhtudel tuleb jälgida neerufunktsiooni (plasma kreatiniinisaldus) AKE inhibiitorravi esimestel nädalatel.

Teised hüpokaleemilised ained: amfoteritsiin B (veenisiselt), süsteemsed glüko- ja mineralokortikosteroidid, tetrakosaktiid, stimuleerivad kõhulahtistid:

Suureneb hüpokaleemia oht (aditiivne toime).

Jälgida tuleb kaaliumi sisaldust seerumis, seda vajadusel korrigeerides. Erilist tähelepanu tuleb pöörata südameglükosiidravi saavatele patsientidele. Kasutada mitte-stimuleerivaid kõhulahtisteid.

Baklofeen:

Antihüpertensiivne toime tugevneb.

Patsient tuleb hüdreerida ja ravi algul jälgida neerufunktsiooni.

Südameglükosiidid:

Hüpokaleemia suurendab digitaalsete alkaloidide toksilisi toimeid.

Tuleb jälgida kaaliumisisaldust seerumis ja EKG-d ning vajadusel kohandada ravi.

Kombinatsioonid, mis vajavad tähelepanu

Kaaliumi säästvad diureetikumid (amiloriid, spironolaktoon, triamtereen):

Kuigi ratsionaalsed kombinatsioonid on kasulikud mõnede patsientidele, võib siiski esineda hüpokaleemia (eriti neerupuudulikkuse või diabeediga patsientidel) või hüperkaleemia. Tuleb jälgida kaaliumisisaldust seerumis ja EKG-d ning vajadusel üle vaadata raviplaan.

Metformiin:

Suurenenud risk metformiini poolt põhjustatud laktatsidoosi tekkeks tingituna diureetikumide, eeskätt lingüdiureetikumidega seotud neerufunktsiooni puudulikkuse võimalusest. Metformiini ei tohi kasutada juhul, kui seerumi kreatiniinisaldus ületab meestel 15 mg/l (135 mikromooli/l) ja naistel 12 mg/l (110 mikromooli/l).

Joodi sisaldavad kontrastained:

Diureetikumide poolt põhjustatud dehüdratsiooni korral suureneb ägeda neerupuudulikkuse oht, eriti joodi sisaldavate kontrastainete suurte annuste kasutamisel.

Enne joodi sisaldavate kontrastainete manustamist tuleb haige rehüdreerida.

Imipramiinitüüpi antidepressandid, neuroleptikumid:

Suureneb antihüpertensiivne toime ja ortostaatilise hüpotensiooni tekke oht (aditiivne toime).

Kaltsium (soolad):

Hüperkaltseemia oht, kuna uriiniga eritava kaltsiumi hulk on vähenenud.

Tsüklosporiin, takroliimus:

Plasma kreatiniinisalduse suurenemise oht ilma muutusteta ringleva tsüklosporiini sisalduses, isegi vee/naatriumivaeguse puudumise korral.

Kortikosteroidid, tetrakosaktiid (süsteemne):

Antihüpertensiivne toime väheneb (vee/naatriumi retentsioon kortikosteroidide tõttu).

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Üldjuhul peab vältima diureetikumide manustamist rasedatele naistele ning seda ei tohi kunagi kasutada raseduse ajal esinevate füsioloogiliste tursete ravimiseks. Diureetikumid võivad põhjustada fetoplotsentaarset isheemiat koos riskiga loote kasvu kahjustumiseks.

Imetamine

Rinnaga toitmine ei ole soovitatav (indapamiid eritub inimese rinnapiima).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Indapamiid ei mõjuta tähelepanuvõimet, kuid üksikjuhtudel, eriti ravi algul või teise antihüpertensiivse ravimi lisamisel raviskeemi, võivad seoses vererõhu langusega avalduda erinevad reaktsioonid. Selle tulemusena võib autojuhtimise või masinate käsitlemise võime häiruda.

4.8 Kõrvaltoimed

Enamus kõrvaltoimetest (nii kliinilised kõrvaltoimed kui ka laboratoorsete analüüsides näitajate muutused) sõltuvad annusest.

Tiasiiddiureetikumid, sh indapamiid, võivad põhjustada järgmisi kõrvaltoimeid, mis on reastatud vastavalt järgmistele esinemissagedustele:

Väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000), väga harv (<1/10000), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Närvisüsteemi häired

Harv: vertiigo, väsimus, peavalu, paresteesia.

Teadmata: sünnikoop.

Südame häired

Väga harv: arütmia, hüpotensioon.

Teadmata: *torsades de pointes* (potentsiaalselt fataalne) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: oksendamine.

Harv: iiveldus, kõhukinnisus, suukuivus.

Väga harv: pankreatiit.

Neerude ja kuseteede häired:

Väga harv: neerupuudulikkus.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: maksafunktsiooni häired.

Teadmata:

- maksapuudulikkuse korral võib tekkida hepaatiline entsefalopaatia (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
- hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid, peamiselt nahareaktsioonid:

- Sage: makulopapuloosne lööve.
- Aeg-ajalt: purpur.

- Väga harv: angioneurootiline turse ja/või nõgestõbi, toksiline epidermaalne nekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom.
 - Teadmata: süveneda võib olemasolev äge dissemineerunud erütematoosne luupus.
- Teatatud on valgustundlikkusreaktsioonidest (vt lõik 4.4).

Uuringud

Teadmata:

- pikenenud QT intervall elektrokardiogrammil (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- vere glükoosisisalduse ja plasma kusihappe suurenemine ravi ajal: nende diureetikumide kasutamist podagra või suhkurtõvega haigetel tuleb tõsiselt kaaluda.
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Kliiniliste uuringute käigus tekkis hüpokaleemia (plasma kaaliumisisaldus <3,4 mmol/l) 10% patsientidest ja 4% patsientidest oli 4...6 nädalat kestnud ravi järel kaaliumisisaldus alla 3,2 mmol/l. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,23 mmol/l.

Väga harv: hüperkaltseemia.

Teadmata:

- Kaaliumi kadu koos hüpokaleemiaga, eriti tõsine teatud riskigrupi patsientidele (vt lõik 4.4).
- Hüponatreemia koos hüповoleemiaga, mis põhjustab dehüdratsiooni ja ortostaatilist hüpotensiooni. Samaaegne kloriidioonide kadu võib põhjustada sekundaarset kompensatoorset metaboolset alkaloosi: selle toime tekkimise tõenäosus ja raskusaste on tagasihoidlikud.

4.9 Üleannustamine

Indapamiidil ei ole leitud toksilist toimet kuni annuseni 40 mg, s.o 27-kordse terapeutilise annuseni. Ägeda üleannustamise nähud on peamiselt seotud vee/elektrolüütide tasakaalu häirega (hüponatreemia, hüpokaleemia). Kliiniliselt võivad tekkida iiveldus, oksendamine, hüpotensioon, krambid, vertiigo, uimasus, segasus, polüuuria või oliguuria kuni anuuriani (hüповoleemia tõttu). Esmaabimeetmete hulka kuuluvad manustatud ravimi(te) kiire eliminatsioon maoloputuse abil ja/või aktiivsöe manustamine, millele järgneb vee/elektrolüütide tasakaalu taastamine vastavas haiglas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: sulfoonamiidid
ATC-kood: C03BA11

Indapamiid on indooltsükliga sulfoonamiidi derivaat, farmakoloogiliselt toimelt sarnane tiasiiddiureetikumidele, mille toime seisneb naatriumi reabsorptsiooni inhibeerimises kortikaalses lahjendussegmendis. See suurendab naatriumi ja kloriidide eritumist uriiniga; vähemal määral suureneb kaaliumi ja magneesiumi eritumine. Sellega suurendab ravim uriini kogust ja omab antihüpertensiivset toimet.

Indapamiidi monoterapia II ja III faasi uuringutes püsis antihüpertensiivne toime 24 tundi. See toime ilmnes annuste puhul, kus diureetiline toime oli nõrk.

Indapamiidi antihüpertensiivne toime on seotud arteriaalse täituvuse paranemisega ning totaalse perifeerse vastupanu ja arteriolaarse resistentsuse vähenemisega.

Indapamiid vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Tiasiididel ja teistel sarnastel diureetikumidel ei suurene alates teatud annusest terapeutiline toime, samas kui kõrvaltoimete tugevnemine jätkub. Kui ravi on ebaefektiivne, ei tohi annust suurendada.

On demonstreeritud ka, et nii lühi-, keskmise ja pikaajalisel kasutamisel hüpertensiivsetel patsientidel indapamiid:

- ei mõjuta lipiidide (triglütseriidid, LDL-, HDL-kolesterool) metabolismi;
- ei mõjuta süsivesikute metabolismi, seda isegi hüpertensiivsetel suhkurtõvehaigetel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Indapamiidi 1,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid põhinevad maatrikssüsteemil, kus toimeaine on disperseeritud kujul, mis võimaldab indapamiidi aeglast vabanemist.

Imendumine

Indapamiidi fraktsioon vabaneb kiiresti ja imendub seedetrakti kaudu täielikult.

Söömine suurendab veidi imendumiskiirust, kuid ei mõjuta imendunud ravimi hulka.

Pärast ühe annuse manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon seerumis ligikaudu 12 tunni pärast, korduval manustamisel väheneb seerumikontsentratsioonide erinevus kahe annuse vahel.

Indiviiditi esineb erinevusi.

Jaotuvus

Indapamiini seondumine plasmavalkudega on 79%.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 14... 24 tundi (keskmiselt 18 tundi).

Püskkontsentratsioon saabub 7 päeva pärast.

Korduval manustamisel ravim ei kumuleeru.

Metabolism

Eritub inaktiivsete metaboliitidena peamiselt uriini (70% annusest) ja roojaga (22%).

Kõrge riskiga isikud

Farmakokineetilised näitajad ei muutu neerupuudulikkusega haigetel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Erinevatele loomaliikidele suukaudselt manustatud suurimate annuste (raviannusest 40 kuni 8000 korda suuremad) korral on näidatud indapamiidi diureetiliste toimete tugevnemist. Olulisemad mürgistuse sümptomid akuutse toksilisuse uuringutes intravenoosselt või intraperitoneaalselt manustatud indapamiidiga olid seotud indapamiidi farmakoloogilise toimega, s.o bradüpnöe ja perifeerne vasodilatatsioon.

Indapamiidil ei ole uuringutes täheldatud mutageenseid ega kartsinogeenseid toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Hüpromelloos

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Povidoon.

Tableti kate:

Glütserool

Hüpromelloos

Makrogool 6000,

Magneesiumstearaat
Titaandioksiid.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90 või 100 tabletti blisterpakendis (PVC/alumiinium).
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

241298

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE//MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

12.05.2005/ 24.08.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2011