

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Indamax, 1,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN: *Indapamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

118,86 mg laktoosmonohüdraati ühes tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav tablett.

Valged kaksikkumerad ümmargused tabletid, mille ühele küljele on pressitud "1.5" ja teine külg on sile.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne.

Üks tablett 24 tunni kohta, eelistatult hommikuti, mis tuleb veega tervelt alla neelata ja mida ei tohi närida.

Suuremate annuste korral ei tugevne indapamiidi antihüpertensiivne toime, kuid tugevneb salureetiline toime.

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.3 ja 4.4)

Raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniini 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 inimesed (vt lõik 4.4)

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

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.3 ja 4.4)

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud.

Lapsed

Indamax'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus indapamiidi, teiste sulfoonamiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raske neerupuudulikkus.
- Hepaatiline entsefalopaatia või raske maksafunktsiooni kahjustus.
- Hüpokaleemia.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Erihoiatused

Kui maksafunktsioon on kahjustunud, võivad tiasiidisarnased diureetikumid põhjustada hepaaatilist entsefalopaatiat, eeskätt elektrolüütide tasakaaluhäire korral. Selle esinemisel tuleb diureetikumi manustamine otsekohe lõpetada.

#### *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 piirkondi.

#### *Abiained:*

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

#### Erihoiatused kasutamisel

##### - **Vee ja elektrolüütide tasakaal:**

#### *Naatriumi sisaldus plasmas:*

Seda peab mõõtma enne ravi alustamist, seejärel edaspidi regulaarsete intervallide järel. Igasugune diureetiline ravi võib põhjustada hüponatreemiat, millel on mõnikord väga tõsised tagajärjed. Alguses võib naatriumi taseme langus plasmas olla asümptomaatiline, mistõttu on hädavajalik regulaarne jälgimine, mida tuleb veelgi sagedamini teha eakatel ja tsirroosiga patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

#### *Kaaliumi sisaldus plasmas:*

Tiasiidide ja sarnaste diureetikumide korral on peamine risk kaaliumipuudus koos hüpokaleemiaga. Hüpokaleemia (<3,4 mmol/l) tekke riski peab vältima teatud kõrge riskiga patsientirühmades, st eakatel, alatoidetud ja/või polüteraapiat saavatel, turse ja astsiidiga kulgeva tsirroosiga patsientidel, südame isheemiatõve ja südamepuudulikkusega patsientidel. Sellises olukorras suurendab hüpokaleemia digitaalsete preparaatide kardiotoksilisust ja riski arütmiate tekkeks.

Samuti esineb risk nii kaasasündinud kui ka iatogeense põhjusega pikenenud QT intervalliga isikutel. Sel juhul on hüpokaleemia, nagu ka bradükardia, soodustavaks faktoriks raskete arütmiate, eeskätt potentsiaalselt letaalse *torsade de pointes*' avaldumisel.

Kõigis ülalmainitud olukordades on nõutav plasma kaaliumisisalduse sagedasem jälgimine. Esmakordne plasma kaaliumisisalduse määramine peab toimuma esimese nädala jooksul pärast ravi algust.

Hüpokaleemia tuvastamisel on nõutav selle korrigeerimine.

#### *Kaltsiumi sisaldus plasmas:*

Tiasiidid ja sarnased diureetikumid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kergelt ning mööduvat plasma kaltsiumisisalduse suurenemist. Avaldunud hüperkaltseemia võib olla tingitud eelnevalt tuvastamata hüperparatüreoidismist.

Ravi tuleb lõpetada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringut.

- **Vere glükoosisisaldus:**

Diabeetikutel on oluline jälgida vere glükoosisisaldust, eriti hüpokaleemia esinemisel.

- **Kusihappe sisaldus:**

Hüperurikeemilistel patsientidel võib olla suurenenud kalduvus podagra ägenemiseks.

- **Neerufunktsioon ja diureetikumid:**

Tiasiidi ja sarnaste diureetikumide toime on täielik vaid siis, kui neerufunktsioon on normaalne või vaid minimaalselt kahjustunud (kreatiniini tase plasmas täiskasvanul madalam kui 25 mg/l, st 220 mikromooli/l). Eakatel tuleb kreatiniini sisaldus plasmas kohandada vastavalt vanusele, kehakaalule ja soole.

Diureetikumide poolt põhjustatud vee ja naatriumi kaotuse järgne hüpovoleemia ravi alguses põhjustab glomerulaarfiltratsiooni vähenemist. See võib viia vere urea- ja plasma kreatiniinisalduse suurenemiseni. See mööduv neerufunktsiooni puudulikkus ei ole oluline normaalse neerufunktsiooniga isikute jaoks, kuid võib halvendada olemasolevat neerupuudulikkust.

- **Sportlased:**

Sportlaste tähelepanu juhitakse asjaolule, et see ravimpreparaat sisaldab toimeainet, mis võib dopingukontrollis anda positiivse tulemuse.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kombinatsioonid, mis ei ole soovitatavad:

***Liitium:***

Suureneb liitiumi kontsentratsioon plasmas koos üleannustamise nähtudega, nagu vähese soolasisaldusega dieedi korral (vähenenud liitiumi eritumine uriiniga). Kui diureetikumi kasutamine on siiski vajalik, on vajalik hoolikalt jälgida liitiumi sisaldust plasmas ja kohandada annust.

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, eeskätt *torsade de pointes'* tekkeks (hüpokaleemia on riskifaktor).

Tuleb jälgida hüpokaleemia suhtes, mida tuleb vajadusel korrigeerida enne ravi alustamist selle kombinatsiooniga. Kliiniline, plasma elektrolüütide ja EKG kontroll.

*Tuleb kasutada aineid, millel ei ole sellist negatiivset toimet nagu hüpokaleemia korral torsade de pointes' põhjustamine.*

***MSPVA-d (süsteemselt manustatavad), sh COX-2 selektiivsed inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhappe suured annused (≥ 3 g ööpäevas):***

Indapamiidi antihüpertensiivse toime võimalik vähenemine.

Risk ägeda neerupuudulikkuse tekkeks dehüdreeritud patsientidel (vähenenud glomerulaarfiltratsioon). Hüdreerida patsient; ravi alguses jälgida neerufunktsiooni.

***Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid:***

Risk järsu hüpotensiooni ja/või ägeda neerupuudulikkuse tekkeks, kui AKE inhibiitori ravi alustatakse olemasoleva naatriumpuudusega patsientidel (eriti neeruarteri stenoosiga patsientidel).

*Hüpertensiooni korral*, kui eelnev diureetikumravi võib olla põhjustanud naatriumpuudust, on vajalik:

- kas lõpetada diureetikumi manustamine 3 päeva enne ravi alustamist AKE inhibiitoriga ja vajadusel alustada uuesti ravi hüpokaleemilise diureetikumiga;
- või manustada AKE inhibiitori väikeseid algannuseid ja suurendada annust järk-järgult.

*Südame paispuudulikkuse korral* alustada väga väikese AKE inhibiitori annusega, võimalusel pärast samaaegselt manustatava hüpokaleemilise diureetikumi annuse vähendamist.

*Kõigil juhtudel* jälgida neerufunktsiooni (kreatiniini sisaldus plasmas) AKE inhibiitori ravi esimeste nädalate jooksul.

***Teised hüpokaleemiat põhjustavad ained: amfoteritsiin B (intravenoosne), glüko- ja mineralokortikosteroidid (süsteemselt manustatavad), tetrakosaktiid, stimuleerivad kõhulahtistid:***

Suurenenud risk hüpokaleemia tekkeks (aditiivne toime).

Nõutav on jälgida ja vajadusel korrigeerida kaaliumi sisaldust plasmas. Samaaegse ravi korral südameglükosiididega tuleb sellele erilist tähelepanu pöörata. Kasutada mittestimuleerivaid kõhulahtisteid.

***Baklofeen:***

Antihüpertensiivse toime tugevnemine.

Hüdreerida patsient; ravi alguses jälgida neerufunktsiooni.

***Südameglükosiidid:***

Hüpokaleemia soodustab südameglükosiidi toksilist toimet.

Jälgida kaaliumi sisaldust plasmas ja EKG-d ning vajadusel kohandada ravi.

**Kombinatsioonid, mis vajavad tähelepanu:**

***Kaaliumi säästvad diureetikumid (amiloriid, spironolaktoon, triamtereen):***

Kuigi ratsionaalsed kombinatsioonid on kasulikud mõnedele patsientidele, võib siiski esineda hüpokaleemia (eriti neerupuudulikkuse või diabeediga patsientidel) või hüperkaleemia. Tuleb jälgida kaaliumi sisaldust plasmas ja EKG-d ning vajadusel üle vaadata raviplaani.

***Metformiin:***

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

***Joodi sisaldavad kontrastained:***

Diureetikumide poolt põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud risk ägeda neerupuudulikkuse tekkeks, eriti pärast joodi sisaldavate kontrastainete suurte annuste kasutamist.

Enne joodi sisaldavate kontrastainete manustamist tuleb patsient rehüdreerida.

***Imipramiinisarnased antidepressandid, neuroleptikumid:***

Antihüpertensiivne toime ja suurenenud risk ortostaatilise hüpotensiooni tekkeks (aditiivne toime).

***Kaltsium (soolad):***

Risk hüperkaltseemia tekkeks, mis tuleneb kaltsiumi vähenenud eritumisest uriiniga.

***Tsüklosporiin, takroliimus:***

Risk kreatiniini sisalduse suurenemiseks plasmas ilma muutusteta ringleva tsüklosporiini tasemes, isegi vee-/naatriumpuuduse puudumise korral.

***Kortikosteroidid, tetrakosaktiid (süsteemsel manustamisel):***

Antihüpertensiivse toime vähenemine (vee/naatriumi retentsioon kortikosteroidide tõttu).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasedus

Üldreeglina tuleb vältida diureetikumide manustamist rasedatele naistele ning seda ei tohi kunagi kasutada rasedusaegsete füsioloogiliste tursete raviks. Diureetikumid võivad põhjustada fetoplaatsentaarset isheemiat koos riskiga loote kasvu kahjustumiseks.

Imetamine

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

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Indapamiidil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Indapamiid ei mõjuta valvsust, kuid individuaalsetel juhudel võivad seoses vererõhu langusega esineda erinevad reaktsioonid, eriti ravi alustamisel või teise antihüpertensiivse ravimi lisamisel. Selle tagajärjel võib kahjustuda autojuhtimise või masinate käsitlemise võime.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Enamik kliinilistest või laboratoorseid analüüse mõjutavatest kõrvaltoimetest on annusest sõltuvad. Tiasiidisarnased 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, allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide soodumusega isikutel.

Sage: makulopapuloossed lööbed.

Aeg-ajalt: purpur.

Väga harv: angioneurootiline turse ja/või urtikaaria, toksiline epidermaalne nekroolüüs, Stevensi-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: hüperkaltseemia.

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

Hüponatreemia koos hüpovoleemiaga, 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.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Indapamiidil ei ole leitud toksilist toimet kuni annuseni 40 mg, st 27-kordse raviannuseni. Ägeda mürgistuse nähud on peamiselt seotud vee/elektrolüütide tasakaalu häirega (hüponatreemia, hüpokaleemia). Kliiniliselt võivad tekkida iiveldus, oksendamine, hüpotensioon, krampid, peapööritus, uimasus, segasus, polüuuria või oliguuria kuni anuuriani (hüpovoleemia tõttu). Esmaabimeetmete hulka kuuluvad manustatud ravimi(te) kiire elimineerimine maoloputuse abil ja/või aktiivsõe manustamine, millele järgneb vee/elektrolüütide tasakaalu taastamine spetsiaalses ravikeskuses.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: sulfoonamiidid  
ATC-kood: C03BA11

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

Indapamiidi monoterapia II ja III faasi uuringutes on näidatud, et antihüpertensiivne toime kestab 24 tundi. See ilmnes juba annuste puhul, mille korral diureetiline toime oli nõrk.

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

Indapamiid vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Tiasiididel ja sarnastel diureetikumidel esineb alates teatud annusest ravitoime platoo, samas kui kõrvaltoimete tugevnemine jätkub. Kui ravi ei ole efektiivne, ei tohi annust suurendada.

Samuti on näidatud, et nii lühiajalisel, keskmisel kui pikaajalisel kasutamisel hüpertensiivsetel patsientidel indapamiid:

- ei mõjuta lipiidide metabolismi: triglütseriidid, LDL-kolesterool ja HDL-kolesterool;
- ei mõjuta süsivesikute metabolismi, seda isegi hüpertensiivsetel diabeediga patsientidel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Indapamiid on saadaval toimeainet prolungeeritult vabastava rütmvormina, mis põhinevad maatriksüsteemil, kus toimeaine on dispergeeritud kujul, mis võimaldab indapamiidi aeglast vabanemist.

### Imendumine:

Indapamiidi fraktsioon vabaneb kiiresti ja imendub täielikult seedetrakti kaudu.

Söömine kiirendab veidi imendumist, kuid ei mõjuta imenduva ravimi kogust.

Üksikannuse manustamise järel esineb maksimaalne tase seerumis ligikaudu 12 tundi pärast manustamist; korduv manustamine vähendab seerumi taseme erinevusi 2 annuse vahel. Esineb intraindividuaalne varieeruvus.

### Jaotumine:

Indapamiid seondub 79% ulatuses plasmavalkudega.

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

Püsikontsentratsioon saavutatakse 7 päeva pärast.

Korduv manustamine ei põhjusta kumuleerumist.

### Metabolism:

Eritumine toimub inaktiivsete metaboliitidena põhiliselt uriini (70% annusest) ja väljaheitega (22%).

### Kõrge riskiga isikud:

Neerupuudulikkusega isikutel ei ole farmakokineetilised omadused muutunud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Erinevatele loomaliikidele suukaudselt manustatud suurimate annuste (raviannusest 40 kuni 8000 korda suuremad) korral on näidatud indapamiidi diureetiliste omaduste tugevnemist. Ägeda toksilisuse uuringutes intravenoosselt või intraperitoneaalselt manustatud indapamiidiga olid peamised mürgistuse sümptomid seotud indapamiidi farmakoloogilise toimega, st bradünoe ja perifeerse vasodilatatsiooniga.

Indapamiidil ei ole uuringutes leitud mutageenseid ja kartsinogeenseid omadusi.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Sprei-kuivatatud laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos, *Methocel K4M Premium*  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate (*Opadry II valge 33G28707*):

Hüpromelloos 6cP (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Laktoosmonohüdraat  
Makrogool 3000  
Triatsetiin

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVdC – alumiinium blistrid. Pakendite suurused: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

TEVA Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

673610



## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** septembris 2013