

# 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*.

Teadaolevat toimet omav abiaine:  
Üks kapsel sisaldab 10,4 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).  
Želatiinkapslid: kapslikeha valge, kapslikaas sinine.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

### 4.2 Annustamine ja manustamine

#### Annustamine

Tavaline annus täiskasvanutele on 2,5 mg (üks kapsel) ööpäevas, soovitatavalt hommikuti. 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 (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on ravi vastunäidustatud. Tiasiidid ja sarnased diureetikumid toimivad täielikult ainult siis, kui neerufunktsioon on normaalne või vaid minimaalselt kahjustatud.

#### *Eakad (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.

#### *Maksakahjustus (vt lõigud 4.3 ja 4.4)*

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud.

#### *Lapsed*

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

#### Manustamisviis

Kapsel neelatakse alla tervelt, puruks närimata, juues peale vedelikku.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste sulfoonamiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.  
Raske maksa- või neerupuudulikkus.  
Hepaatiline entsefalopaatia või raske maksafunktsiooni häire.  
Hüpokaleemia.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Erihoiatused

Tiasiiddiureetikumid võivad maksapuudulikkusega patsientidel põhjustada hepaaatilise entsefalopaatia kujunemise. Sellisel juhul tuleb ravi indapamiidiga koheselt 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.

#### Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja teisene suletud nurga glaukoom

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades, mis tavaliselt tekib tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletud nurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmalt tuleb ravimi võtmine lõpetada nii kiiresti kui võimalik. Kui silma siserõhku ei saada kontrolli alla, tuleb kaaluda kohest medikamentooset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem allergia sulfoonamiidi või penitsilliini suhtes.

#### Plasma naatriumisaldus

Plasma naatriumisaldus 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, tsirroosihäigetel, 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 mööduka plasma kaltsiumisisalduse tõusu. Hüperkaltseemia võib olla põhjustatud ka latentsest hüperparatüreoidismist. Hüperkaltseemia tekkimisel on vajalik ravi katkestamine ja kõrvalkilpnäärme funktsiooni kontrollimine.

#### Vere glükoosisaldus

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

#### 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 uurea ja kreatiini plasmasisalduse tõusu. Taoline möödud 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. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda 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 hüpokaleemistel, bradükardistel ja olemasoleva pikenenud QT-intervalliga patsientidel.

### Suuremat ettevaatust nõudvad kombinatsioonid

- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid võivad vähendada indapamiidi antihüpertensiivset toimet.
- Teised hüpokaleemilised ained nagu 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 (kreatiini 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 dehüdratsioon suurendab ägeda neerupuudulikkuse tekke riski.
- Imipramiin (tritsüklilised antidepressandid) ja neuroleptikumid suurendavad indapamiidi antihüpertensiivset toimet ja ortostaatilise hüpotensiooni riski.

- Kaltsiumi manustamist peab hoolikalt kaaluma kaltsiumi rennaalse ekskretsiooni vähenemisest tekkiva hüperkaltseemia tõttu.
- Tsüklosporiin kujutab endast ohtu plasma kreatiniinitaseme suurenemise suhtes.
- Glükokortikoidid võivad vähendada diureetikumide antihüpertensiivset toimet vee- ja naatriumipeetuse tõttu.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Indapamiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud (vähem kui 300 raseduse tulemused). Diureetikume ei ole soovitatav manustada raseduse ajal, kuna need võivad vähendada nii plasmamahtu rasedal kui ka uteroplatsentaarset verevarustust, mis võib omakorda põhjustada fetoplatsentaarset isheemiat ja kasvupeetust.

Loomkatsed ei näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusabinõuna on eelistatav vältida indapamiidi kasutamist raseduse ajal.

##### Imetamine

Piisavad andmed indapamiidi/metaboliitide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Indapamiid on lähedalt seotud tiasiiddiureetikumidega, mida on seostatud piima vähenemise või isegi piima erituse lakkamisega rinnaga toitmise ajal. Võib tekkida ülitundlikkus sulfoonamiidi derivaatide suhtes ja hüpokaleemia.

Riski vastsündinutele/lastele ei saa välistada.

Indapamiidi ei tohi imetamise ajal kasutada.

##### Fertiilsus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud ei näidanud toimet fertiilsusele emastel ja isastel rottidel (vt lõik 5.3). Toime inimeste fertiilsusele puudub.

#### 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 käsitsemisel.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ülitundlikkusreaktsioonid, peamiselt nahareaktsioonid, mis võivad tekkida allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide ning makulopapuloosete löövete eelsoodumustega isikutel.

Kliiniliste uuringute käigus tekkis hüpokaleemia (plasma kaaliumisisaldus <3,4 mmol/l) 25% patsientidest ja 10% patsientidest oli 4...6 nädalat kestnud ravi järel kaaliumisisaldus alla 3,2 mmol/l. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,41 mmol/l.

Enamik kõrvaltoimetest (nii kliinilised kõrvaltoimed kui ka laboratoorsete analüüside näitajate muutused) sõltuvad annusest.

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 ( $\geq 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1\ 000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Agranulotsütoos	Väga harv
	Aplastiline aneemia	Väga harv
	Hemolüütiline aneemia	Väga harv

	Leukopeenia	Väga harv
	Trombotsütopeenia	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkaltseemia	Väga harv
	Kaaliumi kadu koos hüpokaleemiaga, eriti raske teatud riskigrupi patsientidele (vt lõik 4.4).	Teadmata
	Hüponatreemia	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Vertiigo	Harv
	Väsimus	Harv
	Peavalu	Harv
	Paresteesia	Harv
	Sünkoop	Teadmata
Silma kahjustused	Müopia	Teadmata
	Hägustunud nägemine	Teadmata
	Nägemise häired	Teadmata
	Silma soonkesta efusioon	Teadmata
Südame häired	Arütmia	Väga harv
	<i>Torsade de pointes</i> (potentsiaalselt fataalne) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Väga harv
Seedetrakti häired	Oksendamine	Aeg-ajalt
	İiveldus	Harv
	Kõhukinnisus	Harv
	Suukuivus	Harv
	Pankreatiit	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired	Maksafunktsiooni häired	Väga harv
	Maksapuudulikkuse korral võib tekkida hepaatiline entsefalopaatia (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	Teadmata
	Hepatiit	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid, peamiselt nahareaktsioonid	Sage
	Makulopapuloosne lööve	Sage
	Purpur	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Väga harv
	Nõgestõbi	Väga harv
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Väga harv
	Stevensi-Johnsoni sündroom	Väga harv
	Süveneda võib olemasolev äge dissemineerunud erütematoosne luupus	Teadmata
	Valgustundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4)	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	Neerupuudulikkus	Väga harv
Uuringud	Pikenenud QT-intervall elektrokardiogrammil (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	Teadmata
	Vere glükoosisalduse suurenemine	Teadmata
	Plasma kusi happesisalduse suurenemine	Teadmata
	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Teadmata

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

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.

### Ravi

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diureetikumid, sulfoonamiidid, ATC-kood: C03BA11.

### Toimemehhanism

Indapamiid on indooltsükliga 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.

### Farmakodünaamilised toimed

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 E<sub>2</sub> ja prostatsükliini (PGI<sub>2</sub>) 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 hüpertensioonihäigetel).

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### Imendumine

Indapamiidi biosaadavus on kõrge (93%). Plasmakontsentratsiooni maksimum (T<sub>max</sub>) 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.

#### Eritumine

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Indapamiidil ei ole uuringutes täheldatud mutageenseid ega kartsinogeenseid toimeid.

Indapamiidi 40- kuni 8000-kordse terapeutilise annuse manustamine loomkatsetes on näidanud ravimi salureetiliste toimete tugevnemist. Olulisemad mürgistuse sümptomid akuutse toksilisuse uuringutes indapamiidiga, mida manustati intravenoosselt või intraperitoneaalselt, olid seotud indapamiidi farmakoloogilise toimega, s.o. bradüpnöe ja perifeerne vasodilatatsioon.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud on näidanud embrüotoksilisust ja teratogeensust. Fertiilsus ei halvenenud ei isas- ega emasrohtidel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalliline tselluloos

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Magneesiumstearaat

Kolloidne ränidioksiid

Indigokarmiin

Titaandioksiid

Želatiin

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **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 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

346901

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2001  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.05.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2020