

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI:

FLUBEST SR 1,5 mg uzatılmış salımlı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

1,5 mg İndapamid

**Yardımcı maddeler:**

99.500 mg Laktoz monohidrat (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Yardımcı maddeler için bakınız 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORMU:

Uzatılmış salımlı tablet

Beyaz beyaza yakın, yuvarlak tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

#### 4.1 Terapötik endikasyonları

Esansiyel hipertansiyon.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Tercihen sabah olmak üzere günde bir tablet.

Tablet bir bardak su ile bütün olarak çiğnenmeden yutulmalıdır.

Yüksek dozlar, indapamid'in antihipertansif etkisini artırmaz ancak, saldiüretik etkilerde artış görülür.

**Uygulama şekli:**

Oral yoluyla alınır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği (bakınız bölüm 4.3 ve 4.4):**

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kretinin klerensi 30ml/dak altında ise) tedavi kontrendikedir.

**Karaciğer yetmezliği (bakınız bölüm 4.3 ve 4.4):**

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi kontrendikedir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Bu popülasyon ile ilgili güvenilirlik ve etkililik verileri olmadığından FLUBEST SR'ın çocuklar ve ergenler tarafından kullanılması tavsiye edilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda plazma kreatinin yaş, kilo ve cinsiyete göre ayarlanmalıdır. Eğer böbrek fonksiyonları normal veya çok az derecede bozuk ise yaşlı hastalar FLUBEST SR ile tedavi edilebilir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

- İndapamid, ilacın içerdiği yardımcı maddelere veya sülfonamid türevi ilaçlara aşırı duyarlılık
- Ciddi böbrek yetmezliği
- Ciddi karaciğer yetmezliği veya hepatik ensefalopati
- Hipokalemi

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Uyarılar:

Hepatik bozukluklar:

Karaciğer fonksiyonu bozuk olduğu zaman, tiyazid ve bu gruptan diüretikler hepatik ensefalopati'ye (özellikle elektrolit dengesizliği durumlarında) sebebiyet verebilirler. Bu gibi durumlarda, diüretik tatbiki derhal kesilmelidir.

Fotosensitivite:

Tiyazid ve tiyazid benzeri diüretiklerle fotosensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8). Tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonu oluşursa tedavinin durdurulması tavsiye edilir. Eğer diüretik tedavisi tekrar başlatılacaksa güneşe veya suni UVA ışınlarına maruz kalan bölgeler korunmalıdır.

QT sendromu / Torsades de Pointes:

Uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

Laktoz intoleransı:

Bu ilaç, 99.500 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği veya glükoz-galaktoz emilim bozukluğu olan hastalar, bu ilacı kullanmamalıdır.

Önlemler:

Su ve elektrolit dengesi:

- Plazma sodyumu:

Tedaviye başlamadan önce ve daha sonra belirli aralıklarla ölçülmelidir. Herhangi bir diüretik tedavisi bazen çok ciddi sonuçlara sebebiyet veren hiponatremiye neden olabilir. Kanda sodyum seviyesindeki düşüş asemptomatik olabilir ve bundan ötürü özellikle yaşlı, sirozlu hastalarda daha sık muntazam kontrol gerektirmektedir. (Bakınız: Advers reaksiyonlar ve doz aşımı)

- Plazma Potasyumu :

Hipokalemiye bağlı olan potasyum kaybı tiyazid ve benzeri olan diüretiklerin en büyük riskidir. Hipokaleminin başlama riski (<3.4 mmol/l) belli yüksek risk popülasyonunda önlenmelidir; (yaşlı, kötü beslenmiş veya çok ilaç tedavisi gören ödemli ve asidozu olan sirozlu hastalar, koroner damar hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda). Bu durumda, hipokalemi dijitalis preparatların kardiyak toksisitesini ve aritmi riskini artırır.

Yukarıda belirtilen her durumda da daha sık plazma potasyum ölçümü gerekir. Plazma potasyumun ilk ölçümü tedavinin başlangıcını takip eden ilk hafta içinde olmalıdır. Hipokalemi saptandığında düzeltilmelidir.

Plazma kalsiyumu:

Tiyazid ve benzeri diüretikleri, üriner sistemden kalsiyum atılımının azalmasına sebebiyet verebilir ve kandaki kalsiyum değerlerinde az ve geçici artış görülebilir. Daha önceden belirlenememiş hiperparatiroidizme bağlı aşikar hiperkalsemi olabilir.

Tedavi, paratiroid fonksiyonunun araştırılmasından önce sona erdirilmelidir.

Kan glikozu:

Diyabetiklerde ve özellikle de hipokalemi varlığında buna bağlı olarak hipokalemi olduğunda, kanda glikoz seviyesinin ölçümü önemlidir.

Ürik asit:

Hiperürisemik hastalarda gut atakları artabileceğinden, kanda ürik asit seviyesine bağlı olarak doz ayarlanmalıdır.

Böbrek ve diüretik fonksiyonlar:

Tiyazid ve benzeri diüretikler sadece renal fonksiyonların normal olduğu veya minimal düzeyde bozulduğu durumlarda tamamen etkilidir. (Plasma kreatinin seviyesinin erişkinlerde 25 mg/lt veya 220µmol/lt altında olduğu durumlarda). Yaşlılarda, plasma kreatinin, yaşa, kiloya ve cinsiyete bağlı olarak ayarlanmalıdır.

Tedavinin başlangıcında, diürez ve natriüzeze bağlı olarak gelişen hipovolemi sekonder olarak glomerüler filtrasyonda azalmaya yol açabilir. Bu da plasma kreatinin ve üre düzeylerinde artışa neden olabilir. Bu geçici fonksiyonel renal yetersizlik, normal renal fonksiyonu olan kişiler için söz konusu olamaz fakat daha önceden renal yetmezliği olan kişilerde durumu bozabilir.

Sporcularda:

Bu ilacın aktif maddesi antidoping testleri sırasında pozitif reaksiyon verebilir. Sporcularda dikkatli olunması gerekir.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar:

Lityum:

Sodyumsuz diyet sırasında, doz aşımı belirtileri ile kanda lityum konsantrasyonu artar (lityumun idrarla atılımı azalır). Buna rağmen, diüretik tavsiye ediliyorsa, kanda lityum seviyesi ölçülmeli ve doz buna göre ayarlanmalıdır.

Dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Torsades de Pointes'e neden olan ilaçlar:

- Sınıf Ia antiaritmikler (kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- Sınıf III antiaritmikler (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Bazı antipsikotikler:
  - Fenotiazinler (klorpromazin, sayamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
  - Benzamidler (amisülprid, sülpirid, tültoprid, tiaprid),
  - Butirofenonlar (droperidol, haloperidol),
  - Diğer (bepiridil, cisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, moksifloksasin, vinsamin IV).

Ventriküler aritmi riskinin artması, özellikle torsades de pointes (hipokalemi bir risk faktörüdür).

Kombinasyon başlamadan önce hipokalemi gerekirse izlenip düzeltilmelidir. Klinik bulgular, plazma elektrolitleri ve EKG izlenmelidir.

Hipokalemi durumunda, torsades de pointes dezavantajını taşımayan maddeler kullanılmalıdır.

- NSAİ (sistemik), selektif COX-2 inhibitörleri ve yüksek doz salisilatlar (>3g/gün):

Indapamidin antihipertansif etkisinin olası azalışı.

Dehidrat olan hastalarda (azalmış glomerüler filtrasyon) akut renal yetmezlik görülür.

Hasta hidrat edilir ve tedavinin başında renal fonksiyon kontrol edilir.

- Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri

Daha önceden tuz (sodyum) eksikliği olan (renal arter stenozlu) hastalarda, dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi başlandığında, ani hipotansiyon veya akut renal yetersizlik riski olur.

*Esansiyel hipertansiyonda*, daha önceki diüretik tedavisi sodyum eksikliğine sebep olmuş ise;

- ya ADE inhibitörü ile tedaviye başlamadan 3 gün önce diüretik kesilir ve gerekirse hipokalemik diüretik'e tekrar başlanır,

- ya da ADE inhibitörü başlangıçta küçük dozda verilir ve sonra yavaş yavaş artırılır.

*Konjestif kalp yetmezliğinde*, mümkünse hipokalemik diüretiğin dozunda azaltma yaparak, çok düşük dozda ACE inhibitörü ile başlayınız.

*Bütün durumlarda*, renal fonksiyon (plasma kreatinin) ACE inhibitörü ile tedavinin ilk haftalarında kontrol altına alınır.

- Diğer hipokalemik bileşikler: amphotericin B (IV), gluko ve minerelakortikoidler (oral), tetracosactide, stimulan laksatifler)

Hipokalemi riski artar (ek etki).

Dijitalis tedavisi ile birlikte uygulandığında kanda potasyum ölçümü, gerekli ise düzeltilmesi ve her zaman özellikle hatırlanmalıdır. Non-Stimulan laksatifler kullanınız.

- Baklofen

Antihipertansif etkiyi arttırır.

Hasta hidrate edilmelidir. Tedavi başlangıcında renal fonksiyon kontrol edilmelidir.

- Dijitalis preperatları

Hipokalemi, dijitalerin toksik etkilerini predispose eder.

Kanda potasyum ölçümü ve EKG gerekir. Gerekirse tedavi tekrar gözden geçirilir.

Dikkate alınacak kombinasyonlar:

- Hiperkalemik diüretikler (amilorid, spironolakton, triamteren)

Bazı hastalarda faydalı olan böyle rasyonel kombinasyonların kullanılması durumunda hipokalemi ve (özellikle kısmi böbrek yetmezliği ve diyabetik hastalarda) hiperkalemi olasılığı göz ardı edilmemelidir.

Plasma potasyumu ve EKG izlenerek, gerekirse tedavi tekrar gözden geçirilir.

- Metformin:

Olası renal fonksiyon yetmezliği ve daha sıklıkla loop diüretikler ile tetiklenen metformine bağlı laktik asidozis.

Plasma kreatinin seviyesi; 15 mg/lt (135 mikromol/lt) erkeklerde ve 12 mg/lt (110 mikromol / lt) kadınlarda geçtiği zaman metformin kullanmayınız.

- İyot içeren kontrast madde:

Diüretiklerden dolayı oluşan dehidratasyonda, akut renal yetersizlik riski artar. Özellikle de yüksek dozda iyot içeren kontrast madde kullanıldığı zamanlarda.

İyotlu bileşiğin tatbikinden önce rehidratasyon önerilir.

- İmipramin antidepresanlar (trisiklik), nöroleptikler:

Antihipertansif etkiyi arttırırlar ve ortostatik hipotansiyon (ilave etki) riskini arttırırlar.

- Kalsiyum (tuzları):

Üriner kalsiyum eliminasyonundaki azalmadan dolayı hiperkalsemi riski

- Sikloparin, Takrolimus:

Plazma kreatininde, su/sodyum deplesyon yokluğunda bile sirküle sikloparin düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadan, artma riski

- Kortikosteroidler, tetrakosaktid (oral yoldan):

Antihipertansif etkide azalma (kortikosteroidere bağlı su/sodyum tutulması)

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Uygulanmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Genel bir kural olarak hamile kadınlarda tiyazid ve benzeri diüretikler kullanmaktan kaçınılmalıdır ve gebelikteki fizyolojik ödemi tedavi etmek için asla diüretik kullanılmamalıdır. Diüretikler fetal hipotrofi riski taşıyan fetoplasental iskemiye yol açabilirler.

### **Laktasyon dönemi**

Emzirme sırasında önerilmemektedir (süte geçişkenlik).

#### **4.7 Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler**

Flubest SR'nın dikkat üzerine bir etkisi yoktur, fakat, bazı hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcında veya diğer bir antihipertansif ile kombine kullanımda, kan basıncının düşmesine bağlı olarak bireysel tepkiler görülebilir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Klinik veya laboratuvar parametreleri ile ilgili, istenmeyen etkilerin çoğu doza bağımlıdır. İndapamid dahil olmak üzere tiyazid ve benzeri diüretikler, aşağıdaki arzu edilmeyen etkilere yol açabilirler: advers olaylar belirtilen skala doğrultusunda sıralanmıştır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmeyen sıklıkta (mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:**

Çok seyrek: trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi.

#### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Seyrek: baş dönmesi, asteni, baş ağrısı ve parestezi

#### **Kardiyak hastalıkları:**

Çok seyrek: aritmi, hipotansiyon

#### **Gastrointestinal hastalıkları:**

Yaygın olmayan: kusma

Seyrek: bulantı, konstipasyon, ağız kuruluğu

Çok seyrek: pankreatit

#### **Hepato-bilier hastalıkları:**

Çok seyrek: karaciğer işlev bozuklukları

Bilinmeyen sıklıkta: Karaciğer yetmezliğine bağlı olarak hepatik ensefalopati başlangıcı (bakınız 4.3 ve 4.4).

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları:**

Çok seyrek: böbrek yetmezliği

#### **Deri ve derialtı doku hastalıkları:**

Allerjik ve astım semptomlarına yatkın olan kişilerde genellikle dermatolojik olan aşırı hassas reaksiyonlar:

Yaygın: makulo-papular döküntü,

Yaygın olmayan: purpura

Çok seyrek: anjiyonötrotik ödem ve/veya utriküler, toksik epidermik nakrolisis, Steven Johnson sendromu.

Fotosensitivite reaksiyonları için (bakınız bölüm 4.4)

Bilinmeyen sıklıkta: önceden var olan akut lupus eritematosusda kötüleşme

#### **Laboratuvar parametreleri:**

- Yapılan klinik çalışmalarda, hipokalemi (plazama potasyum <3.4 mmol/l), hastaların 10'undan fazlasında görülmüştür. Ayrıca 4 – 6 haftalık tedaviden sonra % 4 hasta üzerinde ise < 3.2mmol/l'tir. Plasma potasyum konsantrasyonundaki ortalama azalma 12 haftalık tedaviden sonra 0.23 mmol/l'dir.
- Çok seyrek: hiperkalsemi.
- Bilinmeyen sıklıkta:
  - Hipokalemi ile eşzamanlı potasyum kaybı, bazı yüksek risk popülasyonlarda ciddi olabilir.
  - Hipovoleminin eşlik ettiği, dehidratasyona ve ortostatik hipotansiyona yol açan hiponatremi.
  - Eşzamanlı klorid kaybı, sekonder olarak kompensatuar metabolik alkalozu yol açabilir. Bu etki hafiftir ve ender görülür.
  - Tedavi sırasında plazma ürik asit ve kan glukoz konsantrasyonlarında yükselme. Bu tür diüretiklerin kullanılmasının uygunluğu, gut ve diyabetli hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir.

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

40 mg.'a kadar, yani terapötik dozun 27 katına kadar indapamidin herhangi bir toksisitesi olduğu saptanmamıştır.

Bunların dışında, akut zehirlenme belirtileri, su ve elektrolit bozuklukları (hiponatremi ve hipokalemi) biçimini almaktadır. Bu belirtiler sırasında klinik olarak bulantı, kusma, hipotansiyon, kramplar, baş dönmesi, sersemlik, konfüzyonel durumlar poliüri ya da anüri düzeyine varabilen oligüri yer almaktadır.

Alınan ilk önlemler, gastrik lavaj ve/veya aktif kömür uygulamasıyla, alınan ürünün / ürünlerin hızla elimine edilmesinden ve ardından uzmanlaşmış bir merkezde sıvı ve elektrolit dengesinin normale döndürülmesinden oluşmaktadır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

### **5.1 Farmakodinamik özellikleri**

Farmakoterapötik grup:

ATC kodu: C03BA11 (C: kardiyovasküler sistem)

Kortikal Dilüsyon Segmentinde Etkili Diüretik.

İndapamide, farmakolojik olarak tiyazid diüretiklerde ilişkili sülfonamid bir diüretiktir. İndapamide, korteksteki dilüsyonu sağlayan segmentte sodyum reabsorpsiyonunu inhibe ederek etki gösterir. İdrarda sodyum ve klorür atılımını ve bir ölçüye kadar potasyum ve magnezyum atılımını artırarak idrar çıkışını artırır ve bu sayede antihipertansif etki gösterir.

Monoterapide kullanılan faz II ve III çalışmaları antihipertansif etkisinin 24 saat sürdüğünü göstermektedir. Bu etkiler diüretik özelliklerinin zayıf olduğu dozlarda belirgindir.

İndapamidin antihipertansif aktivitesi, arteryal kompliyansa gelişme, arteriol ve total periferel rezistansta düşüş ile ilgilidir.

İndapamid sol ventrikül hipertrofisini azaltır.

Belirli bir dozun ötesinde, istenmeyen reaksiyonlar artmaya devam ederken, tiyazidin ve benzeri diüretiklerin terapötik etkisi bir plato'ya ulaşır. Tedavi etkisiz olduğunda, doz arttırılmaya çalışılmamalıdır.

Ayrıca hipertansif hastalarda kısa, orta ve uzun dönemde indapamidin:

- Lipid metabolizmasını, yani trigliseridleri, LDL kolesterol'ü ve HDL kolesterolü etkilemediği,
- Diyabetik hipertansif hastalarda bile karbonhidrat metabolizmasını etkilemediği gösterilmiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikleri

Flubest SR sürekli salınım sağlayan matrix sisteminden oluşup, etken madde indapamidin sürekli salınımını sağlamaktadır.

Emilim: Salınan indapamid fraksiyonu hızla ve tamamen gastrointestinal sindirim sistemi ile absorbe edilir.

Gıda alımı absorpsiyon hızını çok az artırır fakat, ilacın absorbe edilen miktarı üzerinde etkisi yoktur.

Tepe serum konsantrasyonlarına ulaşmak için gerekli olan süre bir dozdan sonra 12 saattir, tekrarlanan uygulamalar, 2 doz arası serum düzeylerindeki değişiklikleri azaltır.

Bireysel değişkenlik görülebilir.

Dağılım: Plazma proteinlerine bağlanma %79'dur.

Plazma yarılanma ömrü 14 ile 24 saat arasındadır (ortalama 18 saat).

Sabit duruma 7 gün sonra ulaşır.

Tekrarlanan uygulamalar birikime neden olmaz.

Metabolizma: Eliminasyon başlıca idrar (dozun % 70'i) ve feçes (%22) ile inaktif metabolitler halindedir.

### Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik parametreler değişmemiştir.

## 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İndapamidin diüretik etkisi, farklı hayvan türlerinde, oral yoldan, en yüksek dozda (terapötik dozun 40-8000 katı) uygulandığında artmaktadır. İntravanöz ve intraperitonel uygulanan indapamidin, akut toksisite çalışmalarının ana semptomları, indapamidin farmakolojik aktivitesi ile ilgilidir. (Bradipne ve periferel vazodilatasyon).

İndapamid ile ilgili mutajenite ve karsinojenite testleri negatiftir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Hidroksipropilmetil selüloz 4000cps



Magnezyum stearat

PVP K-30

Aerosil 200

Opadry Y-1 7000 (kaplama maddesi içeriđi: Hipromellose, titanyum dioksit (E 171), macrogol/polietilen glikol)

## 6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizlikleri, lityum preparatları ve kalp ritm bozukluğunda kullanılan bazı ilaçlar olmakla birlikte, doktor tavsiyesi olmadan diğer ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmez.

Bakınız: 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

## 6.3. Raf ömrü

24 ay

## 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kuru yerde 15-25°C de ve nemden korunarak saklayınız. Bu ilaç, özel saklama koşulları gerektirmemektedir.

## 6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Karton kutu içerisinde PVC /Al blisterlerde 30 ve 90 tablet

## 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereksinim yoktur.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ A.Ş.

Eski Büyükdere Caddesi

Dilaver Sokak No:4

34418 Oto Sanayi - 4. Levent/İSTANBUL

## 8. RUHSAT NUMARASI

219/3

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

12.05.2009

## 10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ