

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI:

FLUDEX SR 1.5 mg sürekli salım sağlayan film kaplı tablet.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1.5 mg Indapamid

Yardımcı maddeler: 124.5 mg Laktoz (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yardımcı maddeler için bkz 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Yuvarlak, beyaz, sürekli salım sağlayan film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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 salüretik etkilerde artış görülür.

Uygulama şekli:

Oral yoldan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği (bkz bölüm 4.3 ve 4.4):

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kretinin klerensi 30ml/dak altında ise) tedavi kontrendikedir. Tiyazid ve benzeri diüretikler sadece renal fonksiyonların normal olduğu veya minimal düzeyde bozulduğu durumlarda tamamen etkilidir.

Karaciğer yetmezliği (bkz bölüm 4.3 ve 4.4):

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyon ile ilgili güvenilirlik ve etkililik verileri olmadığından FLUDEX SR'ın çocuklar ve ergenlik çağındaki gençler tarafından kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- İndapamid'e, 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

Özel 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 (bkz bölüm 4.8). Tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonu olursa tedavinin durdurulması tavsiye edilir. Eğer diüretik tedavisi tekrar başlatılacaksa güneşe veya suni UVA ışınlarına maruz kalan bölgeler korunmalıdır.

Laktoz intoleransı:

Bu ilaç, 124.5 mg laktoz içermektedir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği veya glüköz-galaktoz emilim bozukluğu olan hastalar, bu ilacı kullanmamalıdır.

Önlemler:

Su ve elektrolit dengesi:

- Plazma sodyum:

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. (Bkz: Bölüm 4.8 ve 4.9).

- Plazma potasyum:

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.

Uzun QT aralığı olan hastalar, kaynağı ister konjenital, ister iyatrojenik olsun, risk altındadırlar. Hipokalemi, bradikardide de olduğu gibi, ileri derece ritm bozukluklarını, özellikle fatal bir durum olabilen "torsades de pointes"i ortaya çıkaran bir faktör olabilir.

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 kalsiyum:

Tiyazid ve benzeri diüretikler, 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 fonksiyonları ve diüretikler:

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

Tedavinin başlangıcında, diürez ve natriürece bağlı olarak gelişen hipovolemi sekonder olarak glomerüler filtrasyonda azalmaya yol açabilir. Bu da plazma 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

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Lityum:

Sodyumsuz diyetle olduğu gibi, doz aşımı belirtileri göstererek kanda lityum konsantrasyonu artar (lityumun idrarla atılımı azalır). Buna rağmen, diüretik kullanımı tavsiye ediliyorsa, kanda lityum düzeyi ölçülmeli ve doz buna göre ayarlanmalıdır.

Kullanımında önlem alınması gereken 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, sültoprid, tiaprid),
 - Butirofenonlar (droperidol, haloperidol),

– Diğer: bepridil, cisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, moksifloksasin, vinsamin IV

Ventriküler aritmi riskinin artması, özellikle torsades de pointes (hipokalemi bir risk faktörüdür). Kombinasyona başlamadan önce hipokalemi gerekirse izlenip düzeltilmelidir. Klinik bulgular, plazma elektrolitleri ve EKG izlenmelidir.

Hipokalemi durumunda, torsades de pointes dezavantajını taşımayan maddeler kullanılmalıdır.

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

Indapamidin antihipertansif etkisinin olası azalışı.

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

Hasta hidrate edilir ve tedavinin başında renal fonksiyon kontrol edilir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri:

Daha önceden tuz (sodyum) eksikliği olan (renal arter stenozlu) hastalarda, anjiyotensin 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 arttırılır.

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

Bütün durumlarda, ADE inhibitörü ile tedavinin ilk haftalarında renal fonksiyon (plazma kreatinin) izlenmelidir.

Hipokalemiye neden olan diğer hipokalemik maddeler: amfoterisin B (IV), gluko ve mineralokortikoidler (oral), tetrakosaktid, stimülan laksatifler:

Hipokalemi riski artar (ek etki).

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

Baklofen:

Antihipertansif etkiyi arttırır.

Hasta hidrate edilmelidir. Tedavi başlangıcında renal fonksiyon izlenmelidir.

Dijitalis preparatları:

Hipokalemi, dijitalerin toksik etkilerini predispoze eder.

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

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:

Potasyum tutucu diüretikler (amilorid, spironolakton, triamteren)

Bazı hastalarda bu tür rasyonel kombinasyonların kullanılması faydalı olsa da hipokalemi ve (özellikle kısmi böbrek yetmezliği ve diyabetik hastalarda) hiperkalemi oluşabilmektedir. Plazma potasyumu ve EKG izlenerek, gerekirse tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

Metformin:

Diüretikler ve özellikle loop diüretikler ile ilişkilendirilmiş fonksiyonel renal yetmezlik olasılığı nedeniyle oluşan metformine bağlı laktik asidozis riskinde artış.

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

İyot içeren kontrast madde:

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

Iyotlu bileşiğin tatbikinden önce rehidratasyon önerilir.

Imipramin benzeri antidepresanlar, nöroleptikler:

Antihipertansif etki ve ortostatik hipotansiyon (ilave etki) riskini artırırlar.

Kalsiyum (tuzları):

Üriner kalsiyum eliminasyonundaki azalmadan dolayı hiperkalsemi riski

Siklosporin, takrolimus:

Su/sodyum yokluğunda bile, sirküle siklosporin düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadan plazma kreatinin düzeylerinde artma riski

Kortikosteroidler, tetrakosaktid (sistemik 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 diüretiklerin kullanımından kaçınılmalıdır ve gebelikteki fizyolojik ödemi tedavi etmek için asla diüretik kullanılmamalıdır. Diüretikler fetal hipotrofi riski taşıyan fetoplental iskemiye yol açabilirler.

Laktasyon dönemi

Emzirme sırasında kullanımı önerilmemektedir (indapamid süte salgılanır).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FLUDEX SR'in 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. Sonuç olarak araç ve makine kullanma yeteneği zayıflayabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik veya laboratuvar parametreleri ile ilgili istenmeyen etkilerin çoğu doza bağlıdır. 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 ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yapılan klinik çalışmalarda, hastaların %10'unda hipokalemi (plazma potasyum < 3.4 mmol/l) görülmüştür. 4–6 haftalık tedavi sonunda % 4 hastada ise plazma potasyum < 3.2 mmol/l'tir. 12 haftalık tedavi sonunda plazma potasyum konsantrasyonundaki ortalama azalma 0.23 mmol/l'dir.

Çok seyrek: hiperkalsemi.

Bilinmiyor:

- Hipokalemi ile eşzamanlı potasyum kaybı, bazı yüksek risk popülasyonlarda özellikle ciddi olabilir (bkz Bölüm 4.4)..

- Hipovoleminin eşlik ettiği, dehidratasyona ve ortostatik hipotansiyona yol açan hiponatremi. Klorür iyonlarının eşzamanlı kaybı sekonder olarak kompensatuar metabolik alkalozaya yol açabilir. Bu etki hafiftir ve ender görülür.

Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: vertigo, yorgunluk, baş ağrısı, parestezi

Bilinmiyor: senkop

Kardiyak hastalıkları:

Çok seyrek: aritmi, hipotansiyon

Bilinmiyor: Torsade de pointes (potansiyel olarak ölümcül) (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın olmayan: kusma

Seyrek: bulantı, konstipasyon, ağız kuruluğu

Çok seyrek: pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları:

Çok seyrek: karaciğer işlev bozuklukları

Bilinmiyor:

-Karaciğer yetmezliğine bağlı olarak hepatik ensefalopati başlangıcı (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

-Hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Allerjik ve astım semptomlarına yatkın olan kişilerde genellikle dermatolojik aşırı hassasiyet reaksiyonları:

Yaygın: makulo-papular döküntü,

Yaygın olmayan: purpura

Çok seyrek: anjiyonörotik ödem ve/veya utriküler, toksik epidermik nekroliz, Steven Johnson sendromu.

Bilinmiyor:

- Önceden var olan akut yaygın lupus eritematözde olası kötüleşme.
- Fotosensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Çok seyrek: böbrek yetmezliği.

Araştırmalar:

Bilinmiyor:

- Elektrokardiyogramda QT uzaması (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
- Tedavi sırasında plazma ürik asit ve kan glukoz konsantrasyonlarında yükselme. Bu tür diüretiklerin kullanılmasının uygunluğu, gut ve diyabetli hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir.
- Karaciğer enzim düzeylerinde artış

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

Akut zehirlenme belirtileri özellikle su ve elektrolit bozuklukları (hiponatremi ve hipokalemi) şeklindedir. Klinik olarak bulantı, kusma, hipotansiyon, kramplar, baş dönmesi, sersemlik, konfüzyonel durumlar, poliüri ya da anüri düzeyine varabilen oligüri (hipovolemi) görülebilir.

Alınan ilk önlemler gastrik lavaj ve/veya aktif kömür uygulamasıyla alınan madde(ler)in hızla elimine edilmesi ve ardından uzmanlaşmış bir merkezde sıvı ve elektrolit dengesinin normale döndürülmesidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

ATC kodu: C03BA11 (C: kardiyovasküler sistem)

Kortikal Dilüsyon Segmentinde Etkili Diüretik.

Indapamid farmakolojik olarak tiyazid diüretiklerle ilişkili sülfonamid bir diüretiktir. Indapamid korteksteki dilüsyonu sağlayan segmentte sodyum reabsorpsiyonunu inhibe ederek etki gösterir. İdrarda sodyum ve klorür atılımını ve bir ölçüye kadar potasyum ve magnezyum atılımını arttırarak idrar çıkışını arttırır 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 etkinliği, arteryel kompliansta gelişme, arteriyoller ve total periferel rezistansta düşüş ile ilişkilidir.

İndapamid sol ventrikül hipertrofini azaltır.

Belirli bir dozun ötesinde, istenmeyen reaksiyonlar artmaya devam ederken, tiyazid ve benzeri diüretiklerin terapötik etkisi bir platoya ulaşır. Tedavi etkisiz olduğunda, doz arttırılmaya çalışılmamalıdır.

Ayrıca hipertansif hastalarda kısa, orta ve uzun dönemde indapamidin:

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

FLUDEX SR sürekli salınım sağlayan matris 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 güvenilirlik verileri

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

İndapamid ile ilgili mutajenite ve karsinojenite testleri negatiftir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Titanyum dioksit

Gliserol

Hidroksipropilmetilselüloz (Hipromelloz)

Laktoz

Polietilen glikol 6000 (Makrogol 6000)

Polividon

Anhidrid koloidal silis

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında ve nemden korunarak saklayınız. Bu ilaç, özel saklama koşulları gerektirmemektedir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutular içinde alüminyum / PVC blister.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhisi ve diğer özel önlemler

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile

Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.

Meydan Sokak, Beybi Giz Kule K: 21/22/23/24 34398 Maslak İstanbul

Tel: (212) 329 14 00

Faks: (212) 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

101/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 14.01.1997

Son yenileme tarihi: 22.11.2002

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ